



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:  
**0 350 846**  
**A2**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 89112607.0

⑭ Int. Cl.4: C07D 311/58 , C07D 335/06 ,  
C07D 339/00 , C07D 319/18 ,  
C07D 317/46 , C07D 321/10 ,  
C07D 313/08 , C07D 337/08 ,  
A61K 31/35 , A61K 31/38

⑮ Anmeldetag: 10.07.89

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:  
ES + GR.

⑯ Priorität: 14.07.88 CH 2694/88  
26.05.89 CH 1994/89

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
17.01.90 Patentblatt 90/03

⑱ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

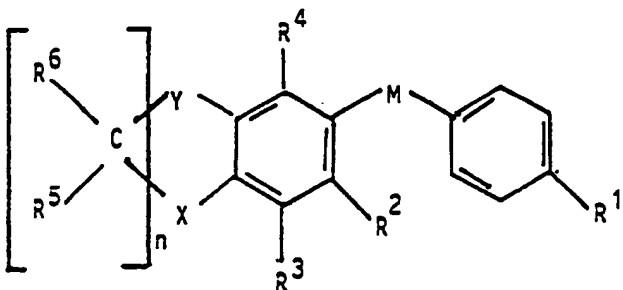
⑲ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)

⑳ Erfinder: Klaus, Michael, Dr.  
Am Hellenrain 7  
D-7858 Weil/Rhein(DE)  
Erfinder: Mohr, Peter, Dr.  
Martinsgasse 9  
CH-4051 Basel(CH)  
Erfinder: Weiss, Ekkehard, Dr.  
Unterer Baselblick 21B  
D-7854 Inzlingen(DE)

㉑ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al  
Patentanwalt Dr. Franz Lederer  
Lucile-Grahn-Strasse 22  
D-8000 München 80(DE)

㉒ Neue kondensierte heterocyclische Verbindungen und Ihre Verwendung für Heilmittel.

㉓ Verbindungen der Formel

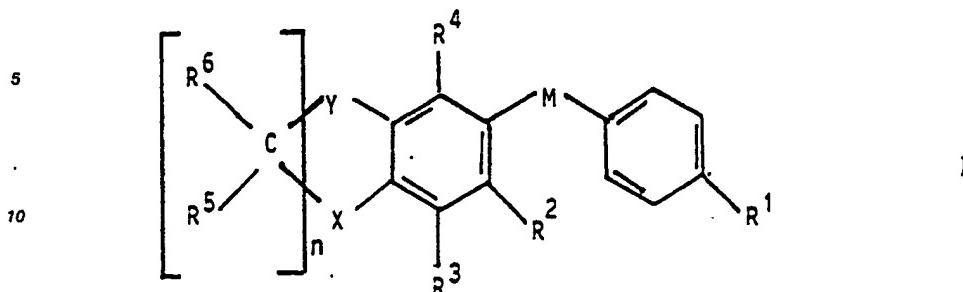


**EP 0 350 846 A2**

worin die Symbole R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n, X und Y die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, können als Heilmittel für onkologische und dermatologische Indikationen Verwendung finden.

## Neue kondensierte heterocyclische Verbindungen und ihre Verwendung für Hellmittel

Die Erfindung betrifft neue kondensierte heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl oder eine Gruppe -CHO, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -COR<sup>7</sup>, oder OR<sup>13</sup>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder Halogen; R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl; R<sup>7</sup> Hydroxy, nieder-Alkoxy oder NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl; X und Y >CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup>; R<sup>10</sup> und R<sup>18</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Acyl; M -C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-, -CONH-, oder -NH-CO-; R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl, R<sup>13</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl, das durch Amino, mono- oder di-Alkylamino, Morpholino, Thiamorpholino oder Piperazino substituiert sein kann, oder nieder-Alkoxy carbonyl; und n 1, 2, 3 oder 4 bedeuten; wobei mindestens eines der Symbole X und Y ein Heteroatom beinhaltet und wobei n 1, 3 oder 4 ist, wenn X ein Heteroatom beinhaltet, Y >C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und R<sup>1</sup> nieder-Alkyl oder eine Gruppe -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup> oder -COR<sup>7</sup> darstellt.

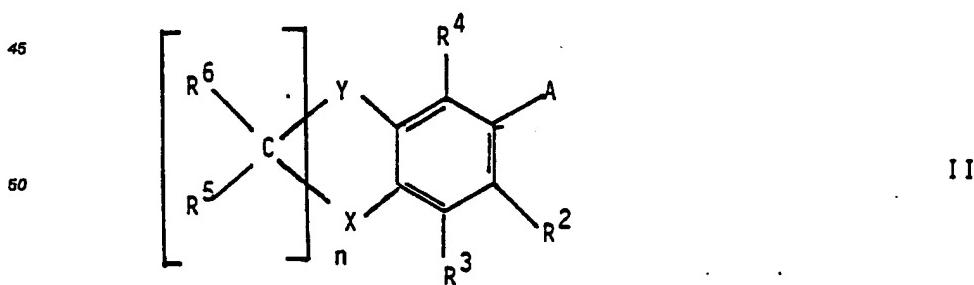
und Salze von Verbindungen der Formel I in denen R<sup>1</sup> eine Carboxygruppe darstellt.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, pharmazeutische Präparate auf Basis der Verbindungen der Formel I, die Verbindungen der Formel I bei der Behandlung und Prophylaxe von Neoplasien, Dermatosen und Altershaut sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe solcher Erkrankungen.

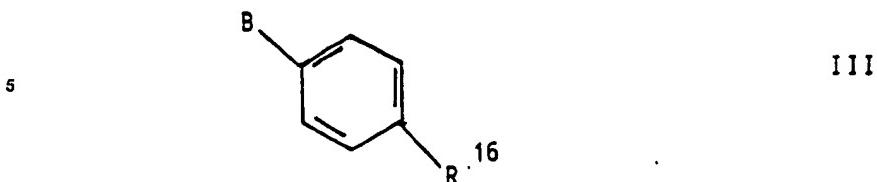
Die Bezeichnung "nieder" bezieht sich auf Gruppen mit 1-6 C-Atomen. Alkyl- und Alkoxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl bzw. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sek.-Butoxy und tert.-Butoxy, Beispiele von Acyloxygruppen sind Alkanoyloxygruppen, vorzugsweise niedér-Alkanoyloxygruppen wie Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Pivaloyloxy und Caproyloxy; oder Aroyloxygruppen wie Benzoyloxy, p-Nitrobenzoyloxy und Toluoyloxy; oder Aralkanoyloxygruppen wie Phenylacetoxyl.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind solche, in denen Y -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup> ist. Weiterhin sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen X und Y -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup> sind, insbesondere solche, in denen X und Y -S- sind. Vorzugsweise ist n 2 oder 3; insbesondere 3. Bevorzugte Gruppen M sind -C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-, insbesondere -C(CH<sub>3</sub>)=CH-; und -CONH-.

Die Verbindungen der Formel I können erfahrungsgemäß dadurch hergestellt werden, dass man  
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

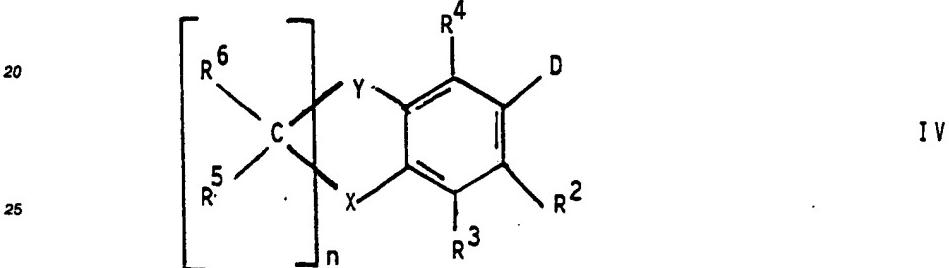
umsetzt, wobei entweder

A einen der Reste  $-\text{CH}(\text{R}^{11})\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Z}^-$  oder  $-\text{CH}(\text{R}^{11})\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$  und B einen Rest  $\text{R}^{12}\text{-CO-}$  darstellt; oder  
A einen Rest  $\text{R}^{11}\text{-CO}$  und B einen der Reste  $-\text{CH}(\text{R}^{12})\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Z}^-$ , oder  $-\text{CH}(\text{R}^{12})\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$  darstellt; Q Aryl;

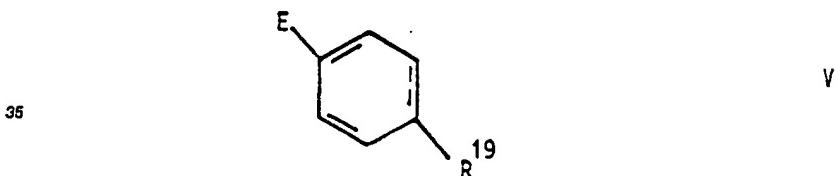
Z<sup>-</sup> das Anion einer organischen oder anorganischen Säure; Alk eine niedere Alkylgruppe; und R<sup>16</sup> einen

15 Rest R<sup>1</sup> mit Ausnahme der Formyl-, Carboxyl-, Hydroxy- und Hydroxymethylgruppe darstellt; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



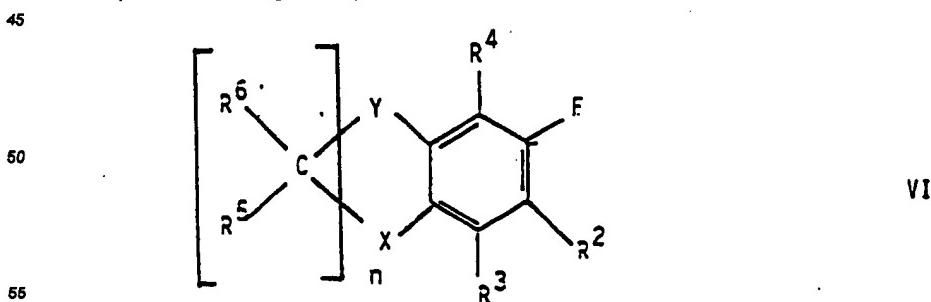
30 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



40 umsetzt,

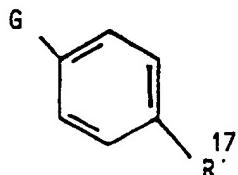
wobei entweder D eine Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und E eine Aminogruppe bedeutet, oder D eine Aminogruppe und E eine Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und R19 einen Rest R<sup>1</sup> mit Ausnahme der Carboxyl-, Hydroxymethyl- und Hydroxy-gruppe bedeutet

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



VII

10

umsetzt und das Reaktionsprodukt dehydratisiert; wobei entweder F einen Rest  $-CH(R^{11})MgHal$  und G einen Rest  $R^{12}-CO(O)-$ ; oder F einen Rest  $R^{12}-C(O)-$  und G einen Rest  $-CHC(R^{12})MgHal$ ; Hal Halogen und  $R^{17}$  Wasserstoff, nieder-Alkyl oder  $-OR^{13}$ ; darstellt; und wobei die übrigen Symbole in den Formeln II-VII die früher angegebene Bedeutung haben; worauf man in dem erhaltenen Reaktionsprodukt der Formel I erwünschtenfalls den Rest  $R'$  funktionell abwandelt und/oder das Schwefelatom in einer Verbindung I, in der X und/oder Y  $-S-$  ist, zu einer Sulfoxyl- oder Sulfonylgruppe oxidiert.

Die Umsetzung der Verbindungen II und III gemäss Verfahrensvariante a) kann nach den bekannten Methoden der Wittig- bzw. Horner-Reaktion durchgeführt werden.

- 20 Bei der Wittig-Reaktion, d.h., bei Verwendung einer Verbindung der Formel II mit  $A = -CH(R^{11})P^+(Q)_3Z^-$  oder der Formel III mit  $B = -CH(R^{12})P(Q)_3Z^-$  werden die Komponenten in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Butyllithium, Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von Dimethylsulfoxid, oder K-tert-Butylat, vornehmlich aber in Gegenwart eines gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Aethylenoxyds wie 1,2-Butylenoxyd gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z.B. in einem Aether, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol in einem zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich miteinander umgesetzt.

Von den anorganischen Säureanionen  $Z^-$  ist das Chlor- und Brom-Ion oder das Hydroxulfat-Ion, von den organischen Säureanionen ist das Tosyloxy-Ion bevorzugt. Der Arylrest Q ist vorzugsweise Phenyl.

- 30 Bei der Horner-Reaktion, d.h. bei Verwendung einer Verbindung der Formel II mit  $A = -CH(R^{11})P(O)(OAlk)_2$  oder der Formel III mit  $B = -CH(R^{12})P(O)(OAlk)_2$ , werden die Komponenten mit Hilfe einer Base und vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. mit Hilfe von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyalkan, oder auch mit Hilfe eines Natriumalkoholates in einem Alkanol, z.B. Natriummethylat in Methanol, in einem zwischen 0° und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich kondensiert. Die Alkoxyreste in A und B sind vornehmlich niedere Alkoxyreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy oder Aethoxy.

Gemäss Verfahrensvariante a) werden Verbindungen der Formel I erhalten, in denen M eine Gruppe  $-C-(R^{11})=C(R^{12})-$  darstellt.

- 40 Die Umsetzung einer Verbindung IV mit einer Verbindung V gemäss Verfahrensvariante b) kann nach an sich bekannten Methoden für die Acylierung von Aminen durchgeführt werden. Vorzugsweise wird eine Verbindung der Formel IV, in der D eine Carbonsäurehalogenidgruppe, z.B. die Gruppe  $-COCl$  darstellt, mit einer Verbindung der Formel V, in der E  $-NH_2$  ist, zu einer Verbindung der Formel I in der M  $-CONH-$  ist, umgesetzt, oder ein Amin der Formel IV mit einem Carbonsäurehalogenid der Formel V zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der M  $-NH-CO-$  ist.

- 45 Diese Acylierungen werden zweckmäßig in Gegenwart einer Base, z.B. einer organischen Base, wie Pyridin durchgeführt.

- Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln VI und VII kann in an sich bekannter Weise unter den Bedingungen einer Grignard-Reaktion vorgenommen werden, z.B. in einem Aether, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur und anschliessender Wasserabspaltung mit säuren Agentien, z.B. mit organischen Säuren, wie p-Toluolsulfinsäure.

Nach dieser Verfahrensvariante erhält man Verbindungen der Formel I, in denen M eine Gruppe  $-C-(R^{11})=C(R^{12})-$  und R' einen wie oben definierten Rest  $R^{17}$  darstellt.

- Als funktionelle Abwandlung eines Substituenten R' in einer erhaltenen Verbindung der Formel I kommen z.B. die Verseifung eines Carbonsäureesters oder dessen Reduktion zur Hydroxymethylgruppe in Betracht. Die Hydroxymethylgruppe kann auch zur Formylgruppe oxidiert, oder verestert oder veräthert werden. Eine Carboxylgruppe kann dann weiterhin in ein Salz, einen Ester, ein Amid oder die Hydroxymethylgruppe umgewandelt werden.

Alle diese Abwandlungen können nach an sich bekannten Methoden vorgenommen werden.

- Ein Carbonsäureester der Formel I kann wie nachstehend beschrieben, unmittelbar amidiert werden, oder in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandlung mit Alkalien, insbesondere durch Behandeln mit wässriger alkoholischer Natron- oder Kalilauge in einem zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich zur Carbonsäure hydrolysiert werden, die wiederum
- 5 Über ein Säurehalogenid amidiert werden kann.
- Eine Carbonsäure der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, oder Phosphortrichlorid in Toluol oder Oxalychlorid in DMF/Benzol in das Säurechlorid übergeführt werden, das durch Umsetzen mit Alkoholen in Ester, mit Aminen in das entsprechende Amid umgewandelt werden kann.
- 10 Ein Carbonsäureester der Formel I kann z.B. durch Behandeln mit Lithiumamid direkt in das entsprechende Amid umgewandelt werden. Das Lithiumamid wird vorteilhaft bei Raumtemperatur mit dem betreffenden Ester zur Reaktion gebracht.
- Eine Carbonsäure oder ein Carbonsäureester der Formel I kann in an sich bekannter Weise zu dem entsprechenden Alkohol der Formel I reduziert werden. Die Reduktion wird voreilhaft mit Hilfe eines
- 15 Metallhydrids oder Alkylmetallhydrids in einem Inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Hydride haben sich vor allem gemischte Metallhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid oder bis-[Methoxy-äthoxy]-natriumaluminiumdihydrid als geeignet erwiesen. Als Lösungsmittel verwendbar sind u.a. Aether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, wenn Lithiumaluminiumhydrid verwendet wird; und Aether, Hexan, Benzol oder Toluol, wenn Diisobutylaluminiumhydrid oder bis-[Methoxy-äthoxy]-natriumaluminiumdihydrid eingesetzt werden.
- 20 Ein Alkohol der Formel I kann z.B. in Gegenwart einer Base, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid, in einem organischen Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, in einem zwischen 0° und Raumtemperatur liegenden Temperaturbereich mit einem Alkyhalogenid, z.B. mit Methyljodid, veräthert werden.
- Ein Alkohol der Formel I kann auch durch Behandeln mit einem Alkanoylhalogenid oder Anhydrid,
- 25 zweckmäßig in Gegenwart einer Base, beispielsweise in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin in einem zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich verestert werden.
- Die Carbonsäuren der Formel I bilden mit Basen, insbesondere mit den Alkalimetallhydroxyden, vorzugsweise mit Natrium- oder Kaliumhydroxid, Salze.
- 30 Eine Verbindung der Formel I, in der X und/oder Y für -S- stehen, kann mit an sich bekannten Methoden zu einer Verbindung der Formel I, in der X und/oder Y für =SO oder =SO<sub>2</sub> stehen, oxidiert werden. Die Oxidation zur Sulfoxidgruppe kann mit Oxidationsmitteln wie Perjodaten, z.B. NaJO<sub>4</sub> oder mit organischen Persäuren, wie m-Chlorperbenzoësäure vorgenommen werden. Bei der Oxidation mit organischen Persäuren setzt man etwa ein Äquivalent Persäure ein, um eine Sulfoxidverbindung (X/Y = SO) zu erhalten, wogegen die Verwendung von zwei Äquivalenten Persäure zu Sulfonen (X/Y = SO<sub>2</sub>) führt.
- 35 Die Verbindungen der Formel I in denen M eine C-C-Doppelbindung beinhaltet, können in trans- oder cis-Form vorliegen. Bei der Herstellung fallen sie mehrheitlich in der trans-Form an. Gegebenenfalls anfallende cis-Anteile können in an sich bekannter Weise, falls erwünscht, abgetrennt oder isomerisiert werden.
- 40 Die als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendeten Verbindungen der Formeln II-V können, soweit sie nicht bekannt oder nachstehend beschrieben sind, in Analogie zu bekannten oder den nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.
- Die Verfahrensprodukte der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze stellen pharmakodynamisch wertvolle Verbindungen dar. Sie können zur topischen und systemischen Therapie von benignen und
- 45 malignen Neoplasien, von prämaligen Läsionen, sowie ferner auch zur systemischen und topischen Prophylaxe der genannten Affektionen verwendet werden.
- Sie sind des weiteren für die topische und systemische Therapie von Akne, Psoriasis und anderen mit einer verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen dermatologischen Affektionen sowie lichtgeschädigter (Alters)haut geeignet.
- 50 Die Verfahrensprodukte der Formel I können ferner auch zur Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen eingesetzt werden. Im Papillomtest (Europ.J.Cancer Vol. 10, pp.731-737, 1974) zeigten der p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester (Beispiel 1) und die p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,1,4-trimethyl-7-chinoliny)propenyl]benzoësäure (Beispiel 5) in einer Dosierung von 8 mg/kg/Woche eine Papillomregression von 66 bzw. 42%; die p[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-thiobenzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure (Beispiel 3) mit 3 mg/kg/Woche eine Papillomregression von 61%, und der p[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester mit 50 mg/kg/Woche eine Papillomregression von 50%.

Die Verbindungen der Formel I können auch zur Behandlung entzündlicher, allergischer, rheumatischer und immunologischer Erkrankungen der verschiedensten Organe verwendet werden. Beispiele solcher Krankheiten sind: Primär-chronische Polyarthritis, Spondylarthritis ankylopoetica, Osteoarthritiden, Arthritiden und Arthrosen; Ekzeme, atopische Dermatitis, Rhinitis allergica, Asthma bronchiale; Autoimmunkrankheiten wie z.B. Lupus erythematosus, Reiter's Syndrom.

5 Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können deshalb als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Anwendung finden.

Die Mittel können enteral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen sich z.B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und 10 Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- oder Injektionslösungen geeignet.

Die Dosierungen, in denen die Präparate verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren.

Bei oraler Verabreichung der erfundungsgemäßen Verbindungen kommen beim Erwachsenen Dosierungen von etwa 0,1-100 mg/kg. vorzugsweise 0,5-50 mg/kg pro Tag in Betracht.

15 Die Präparate können in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von ca. 5-500 mg Wirkstoff.

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granulat z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln 20 enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des Weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

25 Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talcum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dergleichen bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

Zur topischen Anwendung werden die Wirkstoffe zweckmäßig in Form von Salben, Tinkturen, Crèmes, 30 Lösungen, Lotionen, Sprays, Suspensionen und dergleichen verwendet. Bevorzugt sind Salben und Crèmes sowie Lösungen. Diese zur topischen Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, dass man die Verfahrensprodukte als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

Für die topische Anwendung sind zweckmäßig ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise 0,3-2%ige Lösungen, 35 sowie ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise ca. 0,3-2%ige Salben oder Crèmes geeignet.

Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydationsmittel, z.B. Tocopherol, N-Methyl- $\gamma$ -tocopheramin sowie t-Butyl-Hydroxyanisol oder t-Butyl-Hydroxytoluol beigemischt sein.

40

### Beispiel 1

0,5 g einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl wurden in 15 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter Argon mit einer Lösung von 3,2 g Diäthyl(4-carbäthoxybenzyl)phosphonat in 10 ml 45 Dimethylsulfoxid versetzt. Man erwärme anschliessend 20 Minuten auf 40 °C, kühle auf Raumtemperatur ab, tropfte eine Lösung von 0,87 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-acetyl-2H-1-benzopyran in 5 ml Dimethylsulfoxid hinzu und erwärme 1 Stunde auf 40 °C. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, mit 1N Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein gelbfärbiges Öl, das nach Filtration 50 über eine kleine Saule (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) aus Hexan kristallisierte und 0,9 g p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure-äthylester, Smp. 48-50 °C, lieferte.

Das als Ausgangsprodukt verwendete 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-acetyl-2H-1-benzopyran kann wie folgt hergestellt werden:

55 Ein Gemisch aus 20 g 3-Bromphenol, 92 g Acrylsäureäthylester und 1,8 ml Triton B (35% in Methanol) wurde über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acrylesters bei Normaldruck wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 16,7 g 3-(m-Bromphenoxy)-propionsäure-äthylester als farbloses Öl, Siedepunkt 107-110 °C/67 Pa.

- 4,4 g Magnesium-Späne wurden mit 40 ml Äther überdeckt und innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 32 g Methyljodid in 70 ml Äther versetzt. Nach weiterem 30-minütigem Kochen unter Rückfluss tropfte man unter Kühlung eine Lösung von 16,7 g 3-(m-Bromphenoxy)propionsäure-äthylester in 70 ml Benzol hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschliessend unter Eiskühlung mit 210 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach mehrmaligem Extrahieren des Reaktionsgemisches mit Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielt man ein Oel, das durch Filtration über eine kleine Säule ( $\text{SiO}_2$ , Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) weiter gereinigt wurde. Man erhielt 14 g 4-(m-Bromphenoxy)-2-methyl -2-butanol als farbloses Oel, Siedepunkt 108 °C/40 Pa.
- 10 9,8 g Aluminiumchlorid wurden in 100 ml Nitromethan gelöst und im Laufe von 40 Minuten bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 14 g 4-(m-Bromphenoxy)-2-methyl -2-butanol in 100 ml Nitromethan versetzt. Man rührte weitere 1,5 Stunden bei Raumtemperatur, kühlte auf 0 °C und tropft nacheinander 200 ml 2N Salzsäure und 300 ml Wasser hinzu.  
Nach dem Extrahieren des Reaktionsgemisches mit Äther, Trocknen und Eindampfen der organischen
- 15 Phase wurde das so erhaltene rotbraune Oel zunächst über eine Säule filtriert ( $\text{SiO}_2$ , Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) und anschliessend am Hochvakuum destilliert. Man erhielt 8 g 7-Bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran als farbloses Oel, Siedepunkt 82-86 °C/0,5 nm. Die Substanz enthielt noch etwas 5-Bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzopyran, und wurde in dieser Form in der nächsten Stufe eingesetzt.
- 20 1 g Magnesium-Späne wurden mit 10 ml absolutem Tetrahydrofuran überschichtet und bei 50-60 °C unter Verwendung eines Ultraschallbades mit einer Lösung von 10 g 7-Bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzopyran in 50 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Danach erwärme man weitere 2 Stunden auf 70 °C, kühlte auf 0 °C ab und tropfte eine Lösung von 9,5 g Acetaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man rührte eine weitere Stunde bei Raumtemperatur, goss auf Eis/gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahierte mit Äther, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Nach Chromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester 4:1) erhielt man 6,9 g 3,4-Dihydro- $\alpha$ ,4,4-trimethyl -7-(2H-1-benzopyran)-methanol als viskoses Oel.
- 25 5,9 g 3,4-Dihydro- $\alpha$ ,4,4-trimethyl -7-(2H-1-benzopyran)-methanol wurden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 25 g Braunstein versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur filtrierte man das Reaktionsgemisch und dampfte das Filtrat ein. Man erhielt 5,8 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-acetyl-2H-1-benzopyran als farbloses Oel.

Beispiel 2

35

0,5 g Aethylester aus Beispiel 1 wurden in 20 ml Aethanol gelöst und mit einer Lösung von 0,8 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei 50 °C wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Essigester extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Eindampfen und Kristallisation aus Essigester wurden 350 mg p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran -7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 242-244 °C, erhalten.

45

Beispiel 3

18,9 g [1(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran -7-yl)äthyl]triphenylphosphoniumbromid wurden in 200 ml 1,2-Butylenoxid suspendiert und mit 5,7 g 4-Formyl-benzoësäureäthylester während 16 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das klare Reaktionsgemisch auf ein Gemisch aus Methanol und Wasser (6:4), gegossen, dreimal mit Hexan extrahiert, mit Methanol/Wasser (6:4) und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene gelbe Oel wurde über Kieselgel filtriert (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 19:1) und aus Hexan/Essigester kristallisiert. Man erhielt 5,9 g Aethyl p-[2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran -7-yl)propenyl]benzoat in farblosen Kristallen, Smp. 64-65 °C.

1 g des so erhaltenen Esters wurden in 20 ml Aethanol gelöst und mit einer Lösung von 1,6 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 50 °C wurde auf Eis gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Essigester extrahiert. Der nach dem Eindampfen erhaltene

kristalline Rückstand wurde aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhielt 0,6 g p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 255-257 °C.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Phosphoniumsalz lässt sich wie folgt herstellen:

- 36 g 3-Bromthiophenol wurden in 400 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 27 g fein 5 pulverisiertem Kaliumcarbonat und 29 g 3,3-Dimethyl-allylbromid rührte man 1 Stunde bei Raumtemperatur, verdünnte mit 500 ml Wasser, säuerte unter Kühlung mit 3N Salzsäure an und extrahierte mit Äther. Das nach dem Eindampfen erhaltene gelbbraune Öl wurde am Hochvakuum destilliert. Man erhielt 48 g m-Bromphenyl-3-methyl-2-butensulfid als farblose Flüssigkeit, Siedepunkt 85 °C/13,3 Pa.

- 46,5 g dieses Produkts wurden in 800 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 45 g p-Toluolsulfonsäure-10 monohydrat am Wasserabscheider während 10 Stunden gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, durch Zugabe von wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Das nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene gelbbraune Öl wurde am Hochvakuum destilliert. Man erhielt 39 g 7-Brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran als schwach gelbliches Öl, Siedepunkt 90-93 °C/13,3 Pa. Die Substanz enthielt ca. 15% 5-Brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran und wurde so in der nächsten Stufe eingesetzt.

- 1,85 g Magnesium-Späne wurden mit 20 ml abs. Tetrahydrofuran überschichtet. Unter Erwärmen zum Rückfluss tropfte man eine Lösung von 10,8 g des in der vorigen Stufe erhaltenen Gemisches in 80 ml Tetrahydrofuran hinzu und kochte, bis praktisch alles Magnesium gelöst war. Nach dem Abkühlen auf 0 °C tropfte man eine Lösung von 8,5 g Acetaldehyd in 50 ml Tetrahydrofuran hinzu und rührte noch 30 Minuten 20 bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde auf eiskalte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach Filtration über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 19:1) erhielt man 13,5 g 3,4-Dihydro- $\alpha$ ,4,4-trimethyl-7-(2H-1-benzothiopyran)methanol als schwachgelbes, viskoses Öl.

- Dieses Öl wurde in 250 ml Acetonitril gelöst und mit 23 g Triphenylphosphin-Hydrobromid versetzt. 25 Nach 20-stündigem Erwärmen auf 60 °C dampfte man das Reaktionsgemisch ein, nahm den Rückstand mit 500 ml 80%-igem wässrigen Ethanol auf, extrahierte dreimal mit Hexan, dampfte die Ethanol-Lösung ein, löste erneut in Methylenchlorid, trocknete über Natriumsulfat und dampfte ein. Man erhielt einen schaumigen Rückstand, der durch Verreiben mit Äther in eine amorphe, filtrierbare Substanz überführt wurde, wobei 26 g [1-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)äthyl]triphenylphosphoniumbromid erhalten wurde.

#### Beispiel 4

35

2,5 g Aethyl p-[2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoat wurden in 30 ml Chloroform gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von 2,7 g 90%-iger m-Chlorperbenzoësäure in 40 ml Chloroform versetzt. Je nach Gehalt der Persäure muss noch etwas m-Chlorperbenzoësäure zugegeben werden bis zum völligen Verschwinden des intermedial entstehenden Sulfoxides. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform verdünnt, zweimal mit eiskalter verdünnter, wässriger Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie des Rohproduktes (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 4:1) und Kristallisation aus Essigester/Hexan erhielt man 1,4 g Aethyl-p-[2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)-propenyl]benzoat-1,1'-dioxid in farblosen Kristallen, Smp. 90-91 °C.

40

Hydrolyse des so erhaltenen Aethylesters mit Kaliumhydroxid in wässrig-äthanolischem Lösung in Analogie zu Beispiel 3 ergab nach Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Essigester/Hexan p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure 1,1'-dioxid in farblosen Kristallen, Smp. 263-265 °C.

50

#### Beispiel 5

- 2,9 g einer 50%-igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl wurden nach 2-maligem Waschen mit 55 Pentan in 30 ml Dimethylformamid suspendiert und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 17,3 g Diäthyl(4-carbäthoxybenzyl)phosphonat in 50 ml Dimethylformamid versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur tropfte man eine Lösung von 5 g 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolinyl-methylketon in 50 ml Dimethylformamid hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde auf 50 °C

erwärmte, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene braunliche Öl wurde chromatographiert (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) und ergab 4,2 g Aethyl p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl -7-chinolinyl)-propenyl]benzoat als schwachgelbes, viskoses Öl.

5 3,2 g dieses Öles wurden in 30 ml Aethanol gelöst und mit einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 50 °C wurde auf Eiswasser gegossen, die Lösung durch Zugabe von 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt und mit Methylchlorid extrahiert. Das nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert und ergab 1,4 g p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl -7-chinolinyl)propenyl]benzoësäure in grauen Kristallen, Smp. 194-196 °C.

10 Das als Ausgangsmaterial verwendete 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl -7-chinolinyl-methylketon lässt sich wie folgt herstellen:

15 55,4 g 3-Bromanilin wurden in 300 ml Hexan gelöst und mit 76 ml Triäthylamin versetzt. Unter Eiskühlung tropfte man eine Lösung von 40 g 3,3-Dimethylacrylsäurechlorid in 300 ml Hexan hinzu. Nach 3-stündigem Kochen am Rückfluss goss man auf Eiswasser und extrahierte mit Aether. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt ein braunes Öl, das am Hochvakuum destilliert wurde. Die Ausbeute betrug 51 g N-(3-Bromphenyl)-3,3-dimethyl-acrylsäureamid (gelbes Öl), Siedepunkt 146-152 °C/93 Pa.

20 28,7 g pulverisiertes Kaliumhydroxid wurden in 300 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und eine Lösung von 32,6 g N-(3-Bromphenyl)-3,3-dimethyl-acrylsäureamid in 200 ml DMSO tropfenweise dazugegeben. Man rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur und tropfte anschliessend eine Lösung von 27,5 g Methyljodid in 150 ml DMSO hinzu. Nach 2,5 Stunden goss man auf 1 L Eiswasser und extrahierte mit Essigester. Die organische Phase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde am Hochvakuum destilliert. Man erhielt 29,3 g N-Methyl-N-(3-Bromphenyl) -3,3-dimethyl-acrylsäureamid als schwachgelbes Öl, Siedepunkt 112-114 °C/67 Pa.

25 29,3 g dieses Öles wurden in 1 L hochsiedendem Petroläther gelöst. Unter Röhren gab man 30 g Aluminiumchlorid hinzu und kochte anschliessend 3 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf 0-5 °C tropfte man langsam 700 ml 2N Salzsäure hinzu, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Aether. Das nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene gelbbraune Öl war ein 1:1-Gemisch von 5-Brom- und 7-Brom-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinon. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester 9:1) erhielt man zuerst die 7-Brom-Verbindung die aus Hexan kristallisierte, Ausbeute 14,2 g, Schmelzpunkt 92-94 °C.

30 14,2 g der 7-Brom-Verbindung wurden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von 5,7 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (ca. 10 Molar in Überschüssigem Dimethylsulfid) in 250 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend unter Argon während 2,5 Stunden zum Rückfluss erwärmt, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise nacheinander mit 700 ml Methanol und 300 ml 6N Salzsäure versetzt. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch im Wasserstrahlvakuum eingedampft der flüssige Rückstand mit Eis versetzt, durch Zugabe von eiskalter 3N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Nach Trocknung und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man ein gelbliches Öl, das am Hochvakuum destilliert wurde und 11,8 g 7-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-chinolin als farbloses Öl, Siedepunkt 124-127 °C/120 Pa lieferte. Die Substanz erstarrte beim Stehen im Kühlschrank.

35 2 g Magnesium-Späne wurden mit 20 ml Tetrahydrofuran überschichtet. Unter Verwendung eines Ultraschallbades tropfte man bei 55-60 °C eine Lösung von 20,8 g 7-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-chinolin in 80 ml Tetrahydrofuran hinzu. Danach kochte man noch 2 Stunden am Rückfluss, kühlte auf 0 °C ab und tropfte eine Lösung von 10 g Acetaldehyd in 80 ml Tetrahydrofuran dazu. Nach 1-stündigem Röhren bei Raumtemperatur goss man aus Eis/gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahierte mit Aether. Das nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (Eluierungsmittel Hexan/Essigester 9:1) und ergab 14,5 g 1,2,3,4-Tetrahydro- $\alpha$ ,1,4,4-tetramethyl -7-chinolin-methanol als gelbliches Öl.

40 5,5 g Oxalychlorid wurden in 50 ml Methylchlorid gelöst. Bei -60 °C tropfte man ein Gemisch von 6 ml Dimethylsulfoxid und 35 ml Methylchlorid hinzu und nach 5 Minuten eine Lösung von 8,5 g des in der vorigen Stufe erhaltenen Öles in 85 ml Methylchlorid. Man rührte noch 15 Minuten bei -60 °C und tropfte dann bei dieser Temperatur 28 ml Trimethylamin dazu. Nach Entfernen des Kühlbades wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend auf Eis gegossen und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Filtration des Rohproduktes über eine kleine Säule (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) und Kristallisation aus Hexan erhielt man 5 g 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolinyl-methylketon in

schwach gelblichen Kristallen, Smp. 46-48 °C.

Beispiel 6

5

In Analogie zu Beispiel 5 erhielt man aus 6,5 g 6-Acetyl-1,4-benzodioxan und 16,4 g Diäthyl 4-carbäthoxybenzyl)phosphonat nach Filtration des Rohproduktes über eine Säule (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) und Umkristallisation aus Hexan/Essigester 7,3 g Aethyl p-[*(E*)-2-(1,4-benzodioxan-6-yl)propenyl]benzoat in farblosen Kristallen, Smp. 64-66 °C.

10 In Analogie zu Beispiel 2 erhielt man durch Hydrolyse des so erhaltenen Esters p-[*(E*)-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)propenyl]benzoesäure in weissen Kristallen, Smp. 172-173 °C (aus Essigester).

15

Beispiel 7

In Analogie zu Beispiel 5 erhielt man aus 3,2 g 6-Acetyl-1,4-benzodithian und 7,4 g Diäthyl 4-carbäthoxybenzyl)phosphonat nach Filtration des Rohproduktes über eine Säule (Kieselgel), 20 Hexan/Essigester = 4:1) und Umkristallisation aus Hexan/Essigester 3,1 g Aethyl p-[*(E*)-2-(1,4-benzodithian-6-yl)propenyl]benzoat in farblosen Kristallen, Smp. 90-92 °C.

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man durch Hydrolyse des so erhaltenen Esters mit Kaliumhydroxid und Umkristallisation aus Essigester/Hexan p-[*(E*)-2-(1,4-Benzodithian-6-yl)propenyl]benzoesäure in weissen Kristallen, Smp. 236-237 °C.

25

Beispiel 8

30 15,1 g  $\alpha$ ,2,2-Trimethyl-1,3-benzodioxol-5-methanol wurden in 450 ml Acetonitril gelöst und mit 24,6 g Triphenylphosphin-hydrobromid 3,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Danach wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 80-proz. Aethanol und Hexan (je dreimal 600 ml) verteilt; die wässrige Aethanolphase im Vakuum eingedampft, in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum getrocknet: 39,6 g [ $\alpha$ -(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)äthyl] triphenylphosphoniumbromid als beiger Schaum, der nicht kristallisierte, aber nach Dünnschichtchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\% \text{ MeOH}$ ) Praktisch rein war.

35 12,5 g dieses Phosphoniumsalzes und 4,7 g 4-Formylbenzoësäuremethylester wurden in 80 ml 1,2-Butylenoxid unter Argon 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt zwischen Hexan (dreimal 300 ml) und 70-proz. Aethanol (dreimal 150 ml) verteilt. Die wässrigen Aethanolphasen wurden anschliessend noch dreimal mit Hexan und 10% Aethylacetat extrahiert. Nach dem Eindampfen wurden 5,46 g Hexan-Extrakt (A) und 1,23 g Hexan-Aethylacetat-Extrakt (B) erhalten. Extrakt A lieferte aus Hexan 2,39 g kristallinen, reinen p-[*(E*)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)propenyl]-benzoësäuremethylester, Smp. 72-74 °C. Die Mutterlaugen von Extrakt A und Extrakt B wurden gemeinsam an Kieselgel mit Hexan + 5% Aethylacetat chromatographiert, wobei noch 0,7 g Produkt vom Schmelzpunkt 45 73-75 °C erhalten wurden

Beispiel 9

50

A. Zu 3,87 g Natriumhydrid (50% in Mineralöl) in 50 ml Dimethylformamid wurden unter Argon und unter Eiskühlung 24,2 g  $\alpha$ -(Diäthoxyphosphinyl)-p-tolylsäureäthylester gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur bis zum Aufhören der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach wurde unter Eis/Methanol Kühlung eine Lösung von 15 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl-methylketon in 50 ml Dimethylformamid langsam zugetropft, wobei die Innentemperatur auf 35 °C stieg. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Kochsalz gegeben und mit Aether extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat; 97/3) lieferte 16,2 g

Rohprodukt, das nach Umkristallisation aus Hexan 12,6 g p[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester in Form blassgelber Kristalle lieferte. Smp. 99 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

B. Zu 5,55 g Natrimumhydrid (50% in Mineralöl) in 150 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Kühlung 15 g

- 5 Dimercaptobenzol langsam zugetropft, wobei die Innentemperatur zwischen 15 und 23 °C gehalten wurde. Anschliessend wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch mit Eis/Methanol gekühlt. Danach wurden 50 g 2,2-Dimethylpropandiol-ditosylat in fester Form in einer Portion zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang auf 80 °C erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach 10 Eindampfen des Lösungsmittels wurde ein gelbes Öl erhalten, das an Kieselgel chromatographiert wurde (Petroläther/Aethylacetat; 99:1). Man erhielt 14 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin als farbloses Öl.

C. 13,3 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin wurden unter Argon in 110 ml Aethylenchlorid gelöst und bei -10 °C nacheinander mit 10,1 ml Acetylchlorid und 19 g Aluminiumtrichlorid portionsweise

- 15 versetzt. Danach wurde 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Aether extrahiert. Der Extrakt wurde mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhielt 15,6 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl-methylketon in Form bräunlicher Kristalle.

20

#### Beispiel 10

- In Analogie zu Beispiel 9 wurde aus 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin -7-yl methylketon der p-[{(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 50-51 °C erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 9, Abschnitt B und C ausgehend von Brenzcatechin über das 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin hergestellt.

30

#### Beispiel 11

- In Analogie zu Beispiel 9 wurde aus 3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl methylketon der p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 68-70 °C, erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 9, Abschnitt B und C über das 3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin hergestellt.

40

#### Beispiel 12

- In Analogie zu Beispiel 9 wurde aus 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl methylketon der p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 98-99 °C, erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 9, Abschnitt B und C, über das 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin hergestellt.

50

#### Beispiel 13

- A. 4,9 g 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl-1-benzoxepin-8-methanol wurden in 50 ml Acetonitril gelöst und mit 13 g Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei 40 °C gerührt, danach wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Hexan und Aethanol/Wasser (8:2) verteilt. Die schwere Phase wurde eingedampft und getrocknet wobei 11,96 g weisses Phosphoniumsalz erhalten wurden. 6,29 g Phosphoniumsalz wurden in 13 ml Butylenoxid gelöst, mit 2,6 g 4-Formylbenzoësäureäthylester versetzt und 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Hexan und Aethanol/Wasser (8:2) verteilt. Die leichte Phase wurde über Magnesium-

ulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat (97:3) und Umkristallisation aus Hexan lieferte 1,4 g p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin -8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 71-72 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- 5 m-Bromphenol wurde mit  $\gamma$ -Butyrolacton in Analogie zu Beispiel 17, Abschnitt B, C und D zu 8-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin umgesetzt.  
 B. 7,3 g 8-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin und 30 ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter Argon zu 930 mg Mg-Spänen und einem Körnchen Jod gegeben. Die Reaktion wurde durch Zusatz von einigen Tropfen 1,2-Dibromäthan in Gang gebracht und war nach 2 Stunden beendet. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf -10 °C gekühlt und überschüssiger Acetaldehyd wurde in das Reaktionsgefäß hineindestilliert. Nach 10 Minuten wurde mit gesättigter NaCl-Lösung hydrolysiert, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat; 3:1) lieferte 4,93 g 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl-1-benzoxepin -8-methanol als farbloses Öl.

15

#### Beispiel 14

- 20 In Analogie zu Beispiel 13 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl-3,3-dimethyl-2H-1-benzothiepin-8-methanol der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-2H -1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 82-84 °C, erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 13, Abschnitt B, aus 8-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin hergestellt.

25

#### Beispiel 15

- In Analogie zu Beispiel 13 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl-1-benzoxepin-7-methanol der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 60-61 °C erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:  
 30 6,90 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-7-yl methylketon in 60 ml Methanol wurden unter Röhren bei 0 °C portionsweise mit 2,33 g NaBH<sub>4</sub> versetzt. Nach einer halben Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.  
 35 Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat; 8:2) lieferte 5,71 g 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl-1-benzoxepin-7-methanol als farbloses Öl.

Das 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-7-yl-methylketon wurde in Analogie zu Beispiel 18, Abschnitt B durch Friedel-Crafts-Reaktion aus 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin erhalten.

40

#### Beispiel 16

- Zu 1,3 g Natriumhydrid (50% in Mineralöl) in 28 ml Dimethylformamid wurden langsam 8,85 g  $\alpha$ -Diethoxyphosphinyl-p-toluylsäureäthylester zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur bis zum Aufhören der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach wurden 4,2 g 2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin -7-yl-methylketon zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde auf Eis-Kochsalz gegossen, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Silicagel (Petroläther/Aethylacetat (95:5)) und Umkristallisation aus Hexan lieferte 4 g p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester vom Schmelzpunkt 96-97 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- 17,8 g 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid wurden in 130 ml abs. Aethanol über Nacht zum Rückfluss erhitzt, die Reaktionslösung zur Trockene gebracht (Hochvakuum), in 625 ml Benzol gelöst, und mit 2,1 ml Dimethylformamid und 62,5 ml Oxalychlorid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingedampft, das so erhaltene Säurechlorid in 80 ml Cyclohexan gelöst und unter Argon zu einer unter Rückfluss siedenden Lösung von 20,4 g 2-Mercaptopyridin-1-oxid-Na, 1,4 g Dimethylaminopyridin, 53,7 g Jodoform und 620 ml Cyclohexen getropft. Nach 3 Stunden

wurde gekühlt, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat; 9:1) erhielt man 14,8 g Aethyl 4-Jodo-3,3-dimethylbutyrat. Umsetzung dieser Verbindung mit Na-Thiophenolat und anschliessende Hydrolyse lieferte 4-Phenylmercapto-3,3-dimethylbuttersäure, die über das Säurechlorid in das 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin -5(2H)-on überführt wurde. Reduktion des Ketons in Analogie zu Beispiel 17, Abschnitt D und Acetylierung in Analogie zu Beispiel 9, Abschnitt C lieferte das 2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1.benzothiepin-7-yl-methylketon.

### Beispiel 17

10

A. In Analogie zu Beispiel 16 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl methylketon der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin -8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 63-64 °C, erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

B. 3,74 g Natrium wurden unter Argon in 77 ml absolutem Aethanol gelöst. Die Lösung wurde tropfenweise mit 25 g m-Bromthiophenol versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden 12,4 ml γ-Butyrolacton zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden auf 110 °C erwärmt. Das ausgeschiedene Carbonsäure-Natriumsalz wurde abfiltriert, mit wenig Aether gewaschen und in 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert, die freie Carbonsäure mit Aether extrahiert, die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft. Man erhielt 33,1 g 4-(m-Bromphenylmercapto)buttersäure.

C. 33,1 g der so erhaltenen Säure wurden mit 275 g Polyphosphorsäure und 550 ml O-Xylo 24 Stunden unter intensivem Röhren auf 120 °C erwärmt. Nach Abkühlung wurde mit Eis hydrolysiert, mit Wasser verdünnt und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat (9:1)) lieferte 22,1 g 8-Brom-3,4-dihydro-1-benzothiepin -5-(2H)-on als bräunliches Öl.

D. 15,6 g 8-Brom-3,4-dihydro-1-benzothiepin-5-(2H)-on wurden in 70 ml Diäthylenglykol gelöst. Die Lösung wurde mit 6,55 ml Hydrazinhydrat und 7,5 g festem KOH versetzt und ca. 30 Stunden auf 180-190 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde auf Eis gegossen und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther lieferte 10,7 g 8-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin als farbloses Öl.

E. Das vorstehend erhaltene Bromid wurde in Analogie zu Beispiel 13, letzter Abschnitt, durch Grignard-Reaktion in 2,3,4,5-Tetrahydro-α-methyl-1-benzothiepin -8-methanol übergeführt.

F. 7,80 g 2,3,4,5-Tetrahydro-α-methyl-1-benzothiepin-8-methanol wurden in 100 ml Methylchlorid gelöst, mit 50 g MnO<sub>2</sub> versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Danach wurde über ein Filterhilfsmittel abfiltriert und die Lösung eingedampft. Man erhielt 7,30 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl methylketon als farbloses Öl.

40

### Beispiel 18

A. In Analogie zu Beispiel 16 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-7-yl methylketon der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 65 °C erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

B. 3,32 g 2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin wurden unter Argon bei 0 °C zu einer Lösung von 2,64 ml Acetylchlorid und 4,96 g AlCl<sub>3</sub> in 80 ml Aethylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, danach auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, die organische Phase mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 3,66 g 2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-7-yl methylketon als bräunliches Öl.

### Beispiel 19

55

In Analogie zu Beispiel 16 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl methylketon der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 98-101 °C erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

3,4-Dihydro-1-benzothiepin-5H-2-on (hergestellt aus Thiophenol in Analogie zu Beispiel 17, Abschnitt B und C, wurde analog Beispiel 17, Abschnitt D, in 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin überführt, aus dem in Analogie zu Beispiel 18, Abschnitt B durch Friedel-Crafts-Reaktion das 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl methylketon erhalten wurde.

5

Beispiel 20

10 In Analogie zu Beispiel 16 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl methylketon der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 65-66 °C erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 20,0 g Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde unter Argon bei 0 °C tropfenweise mit 43 ml 1,4N n-Butyllithium in Hexan versetzt. Das Gemisch wurde 1/4 Stunde gerührt, danach mit 8,02 g 3,4-Dihydro-1-benzothiepin-5(2H)-on, in wenig Tetrahydrofuran gelöst, versetzt. Nach 5 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch noch 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch zwischen Petroläther und Aethanol/Wasser (8:2) verteilt, die leichtere Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 11,8 g Rohprodukt, das in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Argon mit 100 ml 35%-iger Perchlorsäure versetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, mit 5%-iger Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat 92:8) lieferte 5,04 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-5-carboxaldehyd als farbloses Oel.

Das so erhaltene Produkt wurde in 50 ml tert.-Butanol gelöst und unter Argon mit 3,37 g Kalium-tert-Butylat versetzt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und mit 2,17 ml Methyljodid versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat 92:8) wurden 3,29 g 2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-5-carboxaldehyde erhalten.

30 Das so erhaltene Produkt wurde in 20 ml Diäthylenglykol gelöst und mit 1,67 ml Hydrizinhydrat und 2,81 g KOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 120 °C erwärmt, eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten und dann auf 180 °C erwärmt. Nach 3 Stunden wurde abgekühlt, zwischen Petroläther und Wasser verteilt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen zur Trockene und Chromatographie (Petroläther) wurden 2,4 g 2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin als farbloses Oel erhalten.

35 Das so erhaltene Produkt wurde in Analogie zu Beispiel 18, Abschnitt B, durch Friedel-Crafts-Reaktion in das 2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl methylketon überführt.

40

Beispiel 21

4,0 g p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester wurden in 30 ml Methylenchlorid mit 6,05 g m-Chlorperbenzoësäure (85%) versetzt und 24 Stunden bei ca. +5 °C gehalten.

45 Danach wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit Bisulfitlösung und Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Aethylacetat/Hexan lieferte 3,7 g p-[(E)-2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-1',1'-dioxid als blassgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 147-148 °C.

In Analogie wurden hergestellt:

50 p-[(E)-2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-1-benzothiepin-8'-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-1',1'-dioxid, Smp. 117-119 °C,  
p-[(E)-2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-5',5'-dimethyl-1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-1',1'-dioxid, Smp. 142-143 °C,  
p-[(E)-2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-3',3'-dimethyl-1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-1',1'-dioxid, Smp. 155-156 °C,  
55 p-[(E)-2-(3',4'-Dihydro-3',3'-dimethyl-2'-H-1,5-benzodithiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-1',1',5-tetroxid, Smp. 175-176 °C.

Beispiel 22

Eine Lösung von 4,47 g 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl-1-methyl -1H-1-benzazepin -7-methanol in 50 ml  
 5 Acetonitril wurde mit 9,73 g Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei 30 °C gerührt, eingeengt und der Rückstand zwischen Hexan und wässrigem Aethanol (8:2) verteilt. Die untere Phase wurde eingedampft, das Produkt in Methylchlorid aufgenommen, die Lösung getrocknet und eingedampft, wobei 12,3 g Phosphoniumsalz in Form rötlicher Kristalle erhalten wurden.  
 10,7 g Phosphoniumsalz wurden unter Argon in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0 °C  
 10 mit 20,7 ml 1,4M n-Butyllithiumlösung deprotoniert. Nach 15 Minuten wurde die dunkelrote Lösung mit 4,76 g 4-Formylbenzoësäuremethylester versetzt und 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat (95:5) und Umkristallisation aus Hexan/Aethylacetat lieferte  
 15 3,06 g p-[ $(E)$ -2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1-benzazepin -7-yl)propenyl]benzoësäuremethylester in Form blassgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 106 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

A. 45 ml Dimethylformamid wurden unter Argonatmosphäre mit 16,2 ml Phosphoroxychlorid versetzt. Nach abgeklungener Reaktion wurden 7,30 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1-benzazepin zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei 70 °C gerührt. Danach wurde auf Eis gegossen, mit Natronlauge alkalisch gestellt, mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat (87:13)) lieferte 4,38 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1H-1-benzazepin-7-carboxaldehyd.

Aus 1,04 g Magnesiumspanen und 2,30 ml Methyljodid wurde unter Argon in 40 ml absolutem Aether das Grignard-Reagenz hergestellt. Zu dieser Grignard-Lösung wurde bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von 4,38 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1H-1-benzazepin-7-carboxaldehyd in 10 ml Aether zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt, danach mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen wurden 4,47 g 2,3,4,5-Tetrahydro- $\alpha$ -methyl -1-methyl-1H-1-benzazepin -7-methanol als gelbes Öl erhalten.

30

Beispiel 23

Eine Lösung von 1,2 g p-[ $(E)$ -2-(2,3,4,5-Tetrahydro -5-methyl-1-benzothiepin -7-yl)propenyl]-benzoësäureäthylester in 30 ml Aethanol wurde mit 5 ml Wasser, die 0,8 g NaOH enthielten, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 35 °C gerührt, auf Eis gegossen, mit HCl angesäuert und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Umkristallisation aus Aethylacetat wurden 885 mg p-[ $(E)$ -2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl -1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure in Form weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 186 °C erhalten.

In analoger Weise wurden hergestellt:

p-[ $(E)$ -2-(3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 188-189 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-3',3'-dimethyl -1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid, Smp. 250-253 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-1-benzothiepin -7'-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid, Smp. 240-241 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 212-213 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-5,5-dimethyl -1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid, Smp. 225-226 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(2',3',4',5'-Tetrahydro-1-benzothiepin -8'-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid, Smp. 219-220 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin -7'-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 217-218 °C,  
 50 p-[ $(E)$ -2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 178-179 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 198-199 °C,  
 p-[ $(E)$ -2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 217-218 °C.

55

Beispiel 24

In Analogie zu Beispiel 22 wurde aus 3,4-Dihydro- $\alpha$ -3,3-trimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl-methanol

der p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl)propenyl]benzoësäuremethylester, Smp. 142-143° hergestellt. Das Ausgangsmaterial wurde aus dem in Beispiel 9C. hergestellten 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin -7-yl-methylketon durch Natriumborhydrid-Reduktion synthetisiert.

5

Beispiel 25

- In Analogie zu Beispiel 13 (Abschnitt A und B), aber mit 4-Formylbenzoësäuremethylester statt äthylester als Carbonylkomponente, wurde p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäuremethylester, Smp. 88-89°, hergestellt.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zunächst wurde, wie in Beispiel 17 beschrieben, m-Bromthiophenol in 8-Brom-3,4-dihydro-1-benzothiepin -5-(2H)-on überführt. Dieses Keton wurde mit MeMgI in Äther methyliert und der resultierende tertiäre Alkohol wie folgt deoxygeniert: 22,85 g wurden unter Argon in 250 ml Hexan vorgelegt und nacheinander mit 75,1 g NaI, 26,4 ml Acetonitril und 63,5 ml Me<sub>3</sub>SiCl versetzt. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur, goss auf Eis, extrahiert mit Äther, wusch mit Bisulfit-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte ein. Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther ergab 18,1 g 8-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin als blassgelbes Öl.

20

Beispiel 26

- 25 In Analogie zu Beispiel 9 (Abschnitt A und C) wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 46-49° hergestellt.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Thiophenol wurde mit 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan in Gegenwart von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Aceton alkyliert. Das resultierende primäre Chlorid wurde mittels KCN/18-Krone 6 in Acetonitril um ein Kohlenstoffatom verlängert. Basische Hydrolyse, Ringschluss mit Polyphosphorsäure in Analogie zu Beispiel 17(C) und Wolff-Kishner-Reduktion nach 17(D) ergab schliesslich das benötigte 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-2-benzothiepin als farbloses Öl.

35

Beispiel 27

- 40 In Analogie zu Beispiel 20 wurde aus 3,4-Dihydro-3-methyl-1-benzothiepin-5-(2H)-on der p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,5,5-trimethyl-2H-1-benzothiepin -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 99-100° hergestellt.

45

Beispiel 28

- In Analogie zu Beispiel 16 wurde aus 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien-7-yl-methylketon der p-[(E)-2-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien -7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester, Smp. 69-70° hergestellt.

50 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

4,11 ml 2-Mercaptophenol und 27,4 g fein gepulvertes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden in 40 ml DMF vorgelegt und bei 0° unter Argonatmosphäre mit 4,08 ml β-Methallylchlorid versetzt. Man liess 1/2 Stunde bei Raumtemperatur nachreagieren, goss auf Eis und extrahierte mit Äther. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielt man 7,80 g blassgelbes Öl, das in 60 ml Chloroform gelöst und nach Zusatz von 1 g p-Toluolsulfinsäure über Nacht zum Rückfluss erhitzt wurde. Extraktive Aufarbeitung (Äther) ergab 6,96 g DC-einheitliches 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien als farbloses Öl. Dieses wurde in Analogie zu Beispiel 18(B) regioselektiv zum 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien-7-yl-methylketon acetyliert.

Beispiel 29

In Analogie zu Beispiel 22 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-1H-1,5-benzodiazepin der  
 5 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl)propenyl]-  
 benzoësäuremethylester, Smp. 120-121° hergestellt.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Unter Argon wurden 120 mMol NaNH<sub>2</sub> (50% Suspension in Toluol) in 40 ml abs. THF vorgelegt. Man gab 40 mMol t-BuOH in 10 ml THF zu und rührte 2 Stunden bei 50°. Dann wurden 40 mMol (5,2 g) 1,3-Diamino-N,N,2,2-tetramethylpropan, gelöst in 20 ml THF, zugetropft und eine weitere Stunde bei 50° gerührt. Man kühlte auf 30°, verdünnte mit 200 ml THF und gab 40 mMol (4,6 ml) 1,2-Dichlorbenzol zu. Nach 18 Stunden wurde extraktiv aufgearbeitet (Aether). Schnelle Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan lieferte 4,4 g rotbraune Kristalle.

15

Beispiel 30

4,2 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carbonsäure wurden mit 3 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt  
 20 und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Reagens wurde im Vakuum abgedampft und das resultierende Säurechlorid am Hochvakuum getrocknet. Dann löste man es in 70 ml Pyridin und tropfte bei 0° unter Ar-Atmosphäre eine Lösung von 4,05 g p-Aminobenzoësäureäthylester in 70 ml Pyridin langsam zu. Man liess bei Raumtemperatur 2 Stunden nachreagieren, engte auf 1/4 des Volumens ein und verteilte zwischen Aether und verdünnter HCl. Man wusch die organische Phase gründlich mit H<sub>2</sub>O, trocknete und engte ein. Dabei kristallisierte das Produkt aus. Nach Kühlen, Abnutschen und Trocknen erhielt man 5,9 g p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester als farblose Kristalle vom Smp. 181-182°.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

A. 8,55 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin (vgl. Beispiel 10) wurden in 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 30 gelöst und bei 0° unter Ar-Atmosphäre mit einer Lösung von 8,0 g Br<sub>2</sub> in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Man erwärme auf Raumtemperatur und liess 1 Stunde weiterreagieren. Dann wurde auf Eis gegossen und mit Aether extrahiert. Waschen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser, Trocknen und Eindampfen ergab 13,35 g 7-Brom-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin als farbloses Öl, das 94,5% rein war und 4,7% Ausgangsmaterial enthielt; es wurde roh weiterverwendet.  
 B. Aus 6,0 g des so erhaltenen Bromids und 675 mg Mg-Spänen wurde unter Ar-Atmosphäre in 25 ml  
 35 THF die Grignard-Verbindung hergestellt. Nach 3 Stunden war die Metallierung beendet. Man kühlte auf -10° und leitete während 30 Minuten einen kräftigen CO<sub>2</sub>-Strom ein. Man gab vorsichtig Eis zu, verteilte zwischen verd. NaOH und Aether, stellte die wässrige Phase mit HCl konz. auf pH = 1 und extrahierte wieder mit Aether. Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen lieferte 4,2 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-  
 40 2H-1,5-benzodioxepin-7-carbonsäure als farblose Kristalle vom Smp. 172-173°.

Beispiel 31

45

In Analogie zu Beispiel 30 wurde aus 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-carbonsäurechlorid der p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester, Smp. 180-181°, hergestellt.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 30, Abschnitt A und B hergestellt, wobei bei der  
 50 Bromierung Fe-Pulver als Katalysator verwendet wurde und das Säurechlorid aus der Säure mit Oxalylchlorid hergestellt wurde.

Beispiel 32

55

In Analogie zu Beispiel 30 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carbonsäurechlorid der p-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester, Smp. 132-133°,

hergestellt.

Beispiel 33

5

In Analogie zu Beispiel 30 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carbonsäurechlorid der p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester, Smp. 100°, hergestellt.

10

Beispiel 34

In Analogie zu Beispiel 30 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carbonsäurechlorid der p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester, Smp. 145°, hergestellt.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu dem in Beispiel 30 beschriebenen Verfahren aus 7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepin und dieses in Analogie zu Beispiel 17 ausgehend von p-Bromthiophenol hergestellt.

20

Beispiel 35

10,0 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl-methylketon (siehe Beispiel 9) wurden in 25 100 ml EtOH gelöst und portionenweise mit 2,0 g NaBH<sub>4</sub> versetzt. Man liess über Nacht bei Raumtemperatur nachreagieren, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Aether. Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen lieferte 10,0 g sekundären Alkohol, der roh weiterverarbeitet wurde.

Dieser wurde in 150 ml Acetonitril gelöst und mit 19,5 g Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Man rührte über Nacht bei 40° und dampfte dann die Hauptmenge des Lösungsmittels im Vakuum ab. Der 30 Rückstand wurde zwischen Hexan und EtOH/H<sub>2</sub>O = 8/2 verteilt, die schwere Phase eingedampft und wieder in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Trocknen und Eindampfen ergab einen Schaum, der während mehreren Stunden in Hexan/Aether = 2/1 digeriert wurde; dabei resultierten 20,6 g farblose Kristalle.

4,64 g davon wurden in 25 ml THF vorgelegt und bei 0° mit 5,8 ml 1,6N nBuLi (Hexan) in das Ylid überführt. Man rührte 1/4 Stunde bei 0° und gab dann 1,90 g 4-(2-Morpholinäthoxy)benzaldehyd 35 unverdünnt zu. Man liess auf Raumtemperatur erwärmen und arbeitete nach 1 Stunde wie folgt auf: Man verteilte zwischen EtOH/H<sub>2</sub>O = 8/2 und Hexan/AcOEt = 95/5 und dampfte die leichtere Phase ein. Säulenchromatographie an Kieselgel (Aethylacetat) des so erhaltenen Rohprodukts und Kristallisation aus Aether lieferten schliesslich 1,20 g 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)-propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin in Form weisser Kristalle vom Smp. 117-118°.

40

Beispiel 36

45 In Analogie zu Beispiel 35 wurde aus 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl-methylketon das 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin, Smp. 104-105° hergestellt.

50

Beispiel 37

In Analogie zu Beispiel 36 wurde mit p-Aethoxycarbonyloxybenzaldehyd als Carbonylkomponente das p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenyläthylcarbonat hergestellt. 55 590 mg davon wurden in 15 ml Aethanol gelöst und mit 7 ml Wasser, enthaltend 700 mg NaOH-Plätzchen, versetzt. Man rührte über Nacht bei 50°, goss auf Eis extrahierte mit Aether, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat = 85/15) und anschliessende Kristallisation aus Hexan/Aether lieferten 270 mg p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-

benzodioxepin -7-yl)propenyl]phenol als weisse Kristalle vom Smp. 70-71°.

### Beispiel 38

5

8,30 g 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzothiazepinhydrobromid wurden in 150 ml THF vorgelegt und mit 48 ml 1,55M nBuLi (Hexan) unter Ar-Atmosphäre bei -10° deprotoniert. Nach 1/4 Stunde tropfte man zur gelben Lösung des Li-Amids 4,64 ml Mel zu und rührte 1 Stunde nach. Dann goss man auf Eis, extrahierte mit Aether, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat (96/4)) lieferte 5,70 g 3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin als farbloses Öl, das wie folgt formyliert wurde:

Man legte unter Ar-Atmosphäre 200 ml DMF vor und tropfte unter Kühlung 11,3 ml POCl<sub>3</sub> zu. Man rührte 1/4 Stunde bei Raumtemperatur nach, gab 5,70 g des aromatischen Substrats zu und erwärmt 1,5 Stunden auf 60-70°. Nach Abkühlen wurde auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Hexan/Aethylacetat lieferte 5,20 g Aldehyd als gelbe Kristalle vom Smp. 56-57°, der folgendermassen umgesetzt wurde:

Man tropfte 80 ml Aether, in dem 5,20 g dieses Aldehyds gelöst waren, bei Raumtemperatur unter Ar-Atmosphäre langsam zu einer ätherischen MgCl-Lösung, die nach Standardverfahren aus 968 mg Mg-Spänen und 2,5 ml Mel hergestellt worden war. Man rührte noch 2 Stunden bei Raumtemperatur, hydrolysierte dann mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und extrahierte mit Aether. Waschen mit Wasser, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 5,50 g sekundären Alkohol als Öl, das roh weiterverwendet wurde.

Dieses wurde in 40 ml Acetonitril vorgelegt und mit 10,1 g Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Man rührte über Nacht bei 40° und engte dann die klare Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Hexan und EtOH/H<sub>2</sub>O = 8/2 verteilt und die schwere Phase eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde nochmals in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Mehrständiges Verröhren in Hexan/Aether (2/1) lieferte schliesslich 14,4 g kristallines Phosphoniumsalz.

Diese 14,4 g Phosphoniumsalz wurden in 60 ml THF unter Ar-Atmosphäre vorgelegt und bei 0° mit 22,1 ml 1,5M nBuLi (Hexan) ins tiefrote Ylid überführt. Nach 5 Minuten gab man 4,65 g 4-Formylbenzoësäuremethylester als Feststoff zu und entfernte anschliessend das Kühlbad. Nach 1,5 Stunden wurde auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sorgfältige Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat; 92/8) und Umkristallisation aus Hexan/Aethylacetat lieferte schliesslich 2,65 g p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin 8-yl)-propenyl]benzoësäuremethylester als gelbe Kristalle vom Smp. 97-98°.

### Beispiel 39

40

In Analogie zu Beispiel 38 wurde der p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,5-dimethyl-2H-1,5-benzothiazepin -8-yl)-propenyl]benzoësäuremethylester, Smp. 101-102° hergestellt.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt synthetisiert:

18,8 g 2-Aminothiophenol wurden in 75 ml Aceton vorgelegt und bei 0° mit 41,6 g gepulvertem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 18,2 ml 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan versetzt, wobei sofort eine stark exotherme Reaktion einsetzte. Nach 2 Stunden wurde auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 32,0 g S-alkyliertes Produkt, das in 80 ml Aceton gelöst wurde. Die Lösung wurde mit 111 g NaJ versetzt und während 3 Tagen erhitzt (Oelbad 90°). Man kühlte, goss auf Eis, stellte mit Natronlauge basisch, extrahierte mit Aether, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aethylacetat 95/5) lieferte 10,0 g 3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzothiazepin als farbloses Öl, allerdings mit 14% einer unbekannten Verbindung verunreinigt.

Die weitere Umsetzung erfolgte wie in Beispiel 38 durch Formylierung, Reaktion mit Methylmagnesiumjodid und Herstellung des Phosphoniumsalzes.

55

### Beispiel 40

In Analogie zu Beispiel 35 wurde mit 4-(2-Dimethylaminoäthoxy)benzaldehyd als Carbonylkomponente das N,N-Dimethyl-2-[p-[(E)-2-(3,4-dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]phenoxy]-äthylamin, Smp. 46-47 erhalten.

5

Beispiel 41

In Analogie zu Beispiel 30 wurde aus 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-carbonsäurechlorid-

- 10 1,1-dioxid das p-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester-1,1-dioxid, Smp. 181-182°, erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl-methylketon wurde in Analogie zu Beispiel 21 zum Sulfon oxidiert und dieses einem Hypochlorit-Abbau unterworfen.

- 15 23,8 g Ca(OCls) wurden in 88 ml Wasser vorgelegt und mit 16,6 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 4,77 g NaOH, gelöst in 44 ml Wasser, versetzt. Man rührte 15 Minuten, filtrierte vom Niederschlag ab und erwärmt das Filtrat auf 50°. Dann wurden 11,4 g 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl-methylketon-1,1-dioxid zugegeben, wobei die Temperatur infolge Reaktionswärme auf 90° stieg. Nach 2 Stunden wurde abgekühlt, abfiltriert und das Filtrat unter Ar-Spülung (Cl<sub>2</sub>-Entwicklung) mit 3N HCl auf pH = 1 gestellt. Die 20 ausgefallene Säure wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausbeute 9,60 g, Smp. 209-212°.

25

Beispiel 42

In analoger Weise zu Beispiel 23 wurden hergestellt:

- p-[(E)-2-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 217-218°;  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 202-203°;  
 30 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 195-196°;  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 198-199°;  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 178-179°;  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 197-198°;  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,5,5-trimethyl-2H-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 175-176°;  
 35 und  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,5-dimethyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 213-214°.

40

Beispiel 43

- 1,20 g p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester wurden in 40 ml Aethanol gelöst und mit 14 ml Wasser, enthaltend 1,40 g NaOH, versetzt. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur, goss auf Eis und säuerte mit konz. HCl an. Dann wurde zweimal mit Aethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Aethylacetat ergab 925 mg p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäure als farblose Kristalle vom Smp. 261-262°.

50

Beispiel 44

- Zu 16,8 ml Acetylchlorid in 360 ml Methylenechlorid wurden bei 0°C 28,9 g Aluminiumchlorid portionenweise zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten bei 0°C wurde eine Lösung von 35,9 g 2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol in 180 ml Methylenechlorid langsam zugetropft und weitere 12 Stunden bei 0°C, danach 5 Stunden bei 20°C gerührt. Danach wurde auf Eis gegossen, mit Methylenechlorid extrahiert und die Extrakte mit verdünnter Natronlauge und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser erhält man 41,8 g (2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-

5-y) methylketon, Schmelzpunkt 75-76 °C. 41,8 g dieses Ketons wurden in 1 l Äthanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und 7 g Natriumborhydrid portionenweise zugegeben. Danach wurde 3 Stunden bei 20 °C gerührt, im Vakuum weitgehend eingedampft, 200 ml Wasser zugegeben, mit 1N Schwefelsäure unter Kühlung langsam auf pH 4 gestellt und dreimal mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 42,6 g  $\alpha$ , $\omega$ -Trimethyl-1,3-benzodithiol-5-methanol. 39,5 g dieses Alkohols wurden mit 65,9 g Triphenylphosphinhydrobromid in 500 ml Acetonitril wie in Beispiel 8 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 96,3 g [1-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid. 17,0 g dieses Phosphoniumsalzes wurden in Analogie zu Beispiel 8 mit Methyl-4-formyl-benzoat umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Essigester und Hexan erhält man 4,9 g Methyl p-[ $(E)$ -2-(2,2-dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 86-87 °C.

Beispiel 45

15

6,6 g [1-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)äthyl]triphenylphosphoniumbromid wurden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C langsam mit 9 ml einer 1,5 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 40 Minuten wurden zur dunkelroten Lösung 3,5 g 4-(2-Morpholinäthoxy)benzaldehyd in 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 16 Stunden bei 20 °C gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel: Essigester) und Kristallisation aus Äther/Hexan erhält man 1,8 g 4-[2-[ $p$ -[ $(E)$ -2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 90-91 °C.

25

Beispiel 46

30 In Analogie zu Beispiel 45 erhält man durch Umsetzung von [1-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)-äthyl]triphenylphosphoniumbromid mit Benzaldehyd 2,2-Dimethyl-5-[ $(E)$ - $\alpha$ -methylstyryl]-1,3-benzodithiol, Schmelzpunkt 57-58 °C.

35

Beispiel 47

In Analogie zu Beispiel 45 erhält man durch Umsetzung von [1-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)-äthyl]triphenylphosphoniumbromid mit Aethyl 4-formylphenylcarbonat Aethyl p-[ $(E)$ -2-(2,2-dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenylcarbonat, Schmelzpunkt 93-94 °C. Hydrolyse dieser Verbindung mit wässriger Kallauge in Äthanol ergab p-[ $(E)$ -2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenol, Schmelzpunkt 123-124 °C.

45

Beispiel 48

In Analogie zu Beispiel 23 erhält man durch Hydrolyse von Methyl p-[ $(E)$ -2-(2,2-dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat p-[ $(E)$ -2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl] benzoësäure, Schmelzpunkt 204-106 °C.

Beispiel 49

55

16,5 g [1-(4,4-Dimethyl-6-chromanyl)-äthyl] triphenylphosphoniumbromid und 3 g Benzaldehyd wurden in 100 ml Butylenoxid während 20 Stunden rückflüssig. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde auf ein Methanol/Wasser-Gemisch (6:4) gegossen und mit Hexan extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der

organischen Phase wurde das Rohprodukt chromatographiert (Kieselgel, Eluierungsmittel, Hexan) und aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt 1,5 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-[*(E*)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1-benzopyran in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 64-65 °C.

5

Beispiel 50

1,1 g Natriumhydrid (50%ige Suspension in Mineralöl) wurden zweimal mit Pentan gewaschen,  
10 getrocknet und in 20 ml Dimethylformamid suspendiert. Bei 0 °C wurde eine Lösung von 10,9 g [1-(4,4-Dimethyl-6-thiochromanyl)-äthyl] triphenyl phosphoniumbromid in 60 ml Dimethylformamid hinzugeropft. Nach einstündigem Rühren bei 0 °C wurde eine Lösung von 2,1 g Benzaldehyd in 20 ml Dimethylformamid zugetropft und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung in Analogie zu Beispiel 49 wurde das Rohprodukt aus Hexan umkristallisiert und ergab 3,3 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran, Schmelzpunkt 81-83 °C.  
15

Beispiel 51

20

Oxidation der nach Beispiel 50 erhaltenen Verbindung mit m-Chloroperbenzoësäure in Analogie zu Beispiel 4 ergab 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran-1,1-dioxid, Schmelzpunkt 156-158 °C.

25

Beispiel 52

5,1 g [1-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-6-chinolinyl)-äthyl]triphenylphosphoniumbromid wurden in  
30 40 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei -20 °C mit 5,9 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach einstündigem Rühren bei -20 °C gab man 1 g Benzaldehyd hinzu und rührte noch eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach Aufarbeitung in Analogie zu Beispiel 49 und Umkristallisation aus Hexan erhielt man 1,2 g 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)chinolinyl, Schmelzpunkt 69-71 °C.  
35

Beispiel 53

40 33 g [1-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)-äthyl]triphenylphosphoniumbromid und 6,5 g Benzaldehyd wurden in 300 ml Butylenoxid während 16 Stunden rückflussiert. Nach Aufarbeitung in Analogie zu Beispiel 49 und Umkristallisation aus Hexan erhielt man 7,9 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran, Schmelzpunkt 67-69 °C.  
45

Beispiel 54

Oxidation der nach Beispiel 53 erhaltenen Verbindung mit m-Chloroperbenzoësäure in Analogie zu Beispiel 4 ergab 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran-1,1-dioxid, Schmelzpunkt 148-150 °C (aus Essigester).

Beispiel 55

55

1,7 g Magnesiumspäne wurden mit 10 ml Aether überschichtet. Unter leichtem Rückfluss wurde eine Lösung von 7,7 g Benzylchlorid in 80 ml Aether hinzugeropft und anschliessend eine weitere Stunde bis

zur vollständigen Lösung des Magnesiums am Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine Lösung von 7 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-acetyl -2H-1-benzopyran in 50 ml Aether zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 2,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man auf Eis/2N Salzsäure, extrahierte mit Aether, wusch die organische Phase mit Wasser und verdünnte Natriumbicarbonatlösung, trocknete und dampfte ein. Das so erhaltene schwachgelbe Oel wurde in 10 ml Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 0,5 g p-Toluolsulfonsäure während 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Aether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (Kieselgel, Eluierungsmittel, Hexan/0.5% Essigester) und aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt 4,8 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl) -2H-1-benzopyran, Schmelzpunkt 44-46 °C.

Beispiel 56

15

In Analogie zu Beispiel 55 wurde durch Grignard-Reaktion von Benzylmagnesiumchlorid mit 3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl -7-acetyl-chinolin 3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl -7-( $\alpha$ -methylstyryl)chinolin hergestellt, Schmelzpunkt 66-68 °C (aus Hexan).

20

Beispiel 57

25 Eine Lösung von 14,2 g 7-Brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzopyran und 1,1 g 1,2-Dibromathan in 80 ml Tetrahydrofuran wurde unter Verwendung eines heizbaren Ultraschallbades zu einer rückfluss-siedenden Suspension von 1,6 g Magnesiumspänen in 20 ml Tetrahydrofuran hinzugegossen. Nach weiteren 2 Stunden Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und ein starker Strom von Kohlendioxid-Gas eingeleitet (ca. 1 Stunde). Danach wurde auf Eis gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan erhielt man 5,3 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran -7-carbonsäure, Schmelzpunkt 173-174 °C.

30 1,4 g der so erhaltenen Säure wurden mit 20 ml Thionylchlorid 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde anschließend im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, das zurückbleibende Säurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 1,2 g 4-Amino-benzoësäureäthylester in 30 ml Pyridin zugetropft. Nach einstündigem Rühren wurde auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden zweimal mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Filtration des Rohproduktes über eine Kieselgelsäule (Eluierungsmittel Hexan/Essigester 2:1) erhielt man 2,4 g p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzopyran-7-carboxamido)benzoësäureäthylester als farbloses Oel.

35 Der Aethylester wurde in 20 ml Aethanol gelöst und mit einer Lösung von 1,9 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 40 °C wurde auf Eis gegossen, mit kalter 2N Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigester/Hexan erhielt man 2,1 g p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzopyran-7-carboxamido)benzoësäure in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 279-281 °C.

Beispiel 58

50

55 11 g 7-Brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran wurden in einem Gemisch von 100 ml Aether und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78 °C mit 33 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten bei -50 °C gehalten, erneut auf -78 °C gekühlt und 2 Stunden mit Kohlendioxid begast. Danach wurde auf Eis gegossen, mit 6N Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigester/Hexan erhielt man 4,6 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran -7-carbonsäure, Schmelzpunkt 202-204 °C.

5,4 g dieser Säure wurden mit 30 ml Oxalychlorid versetzt und während 1 Stunde am Rückfluss erwärmt. Nach dem Abdampfen des Überschüssigen Säurechlorides wurde der Rückstand in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 3,6 g 4-Amino-benzoësäureäthylester und 70 ml Pyridin zugetropft. Aufarbeitung in Analogie zu Beispiel 57 und Umkristallisation aus 5 Essigester/Hexan ergab 6,6 g Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)-benzoat in weissen Kristallen, Schmelzpunkt 148-150 °C.

Hydrolyse dieser Verbindung mit Kaliumhydroxid/Aethanol/Wasser in Analogie zu Beispiel 57 führte zu p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl -2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoësäure, Schmelzpunkt 274-276 °C.

10

Beispiel 59

Oxidation von 4 g Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H -1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoat mit 15 m-Chloroperbenzoësäure in Analogie zu Beispiel 4 ergab nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan 4,2 g Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H -1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoat 1,1-dioxid, Schmelzpunkt 208-210 °C. Hydrolyse dieser Verbindung in Analogie zu Beispiel 57 führte zu p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H -1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoësäure-1,1-dioxid, Schmelzpunkt 314-316 °C.

20

Beispiel 60

2,7 g 7-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethylchinolin wurden in 100 ml Aether gelöst und bei -78 °C 25 mit 27 ml n-Butyllithium (1,6 molar in Hexan) versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei -40 °C leitete man während 1,5 Stunden Kohlendioxid-Gas ein. Die Aufarbeitung erfolgte in Analogie zu Beispiel 57 und ergab nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan 1,9 g 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl -7-chinolincarbonsäure, Schmelzpunkt 166-168 °C.

1,4 g dieser Säure wurden in Analogie zu Beispiel 58 mit Oxalychlorid in das Säurechlorid überführt 30 und durch Umsetzung mit 1,1 g 4-Aminobenzoësäureäthylester in 100 ml Pyridin zu 1,7 g Aethyl p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolin-carboxamido)benzoat umgesetzt, Schmelzpunkt 118-119 °C (aus Aether/Hexan).

Hydrolyse dieser Verbindung mit Kaliumhydroxid/Wasser/Aethanol ergab nach Umkristallisation aus 35 Essigester/Hexan p-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl -7-chinolin-carboxamido)benzoësäure, Schmelzpunkt 279 °C (Zersetzung).

Beispiel 61

40

In Analogie zu Beispiel 60 wurde aus 7-Bromo-1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro -4,4-dimethylchinolin Aethyl p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl -7-chinolincarboxamido)benzoat hergestellt, Schmelzpunkt 105-106 °C (aus Essigester/Hexan).

Hydrolyse des Esters in Analogie zu Beispiel 57 lieferte p-(1-Decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl -7-45 chinolincarboxamido)benzoësäure, Schmelzpunkt 194-196 °C (aus Essigester/Hexan).

Beispiel 62

50

3,7 g 1,4-Benzodioxan-6-carbonsäure wurden mit 50 ml Thionylchlorid versetzt. Nach einstündigem Kochen am Rückfluss wurde das Überschüssige Thionylchlorid abgedampft, der Rückstand in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 3,3 g 4-Aminobenzoësäureäthylester in 80 ml Pyridin zugetropft. Nach zweistündigem Rühren wurde auf Eiswasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan erhielt man 5,6 g Aethyl-p-(1,4-benzodioxan-6-carboxamido)-benzoat, Schmelzpunkt 134-136 °C.

Hydrolyse dieser Verbindung mit Kaliumhydroxid/Wasser/Aethanol bei 50 °C während 2 Stunden lieferte

p-(1,4-Benzodioxan-6-carboxamido)benzoësäure, Schmelzpunkt 278-280 °C.

Beispiel 63

5

32 g [1-(4,4-Dimethyl-6-thiochromanyl)äthyl] triphenyl phosphoniumbromid wurden in 130 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0 °C mit 37 ml n-Butyllithium (1,6 molar in Hexan) versetzt. Nach 45-minütigem Rühren bei 0 °C tropfte man zu dem orangen Reaktionsgemisch eine Lösung von 10 g 4-(2-Dimethylaminoäthoxy)benzaldehyd in 60 ml Tetrahydrofuran hinzu, rührte noch 1 Stunde bei Raumtemperatur, goss auf Eiswasser und extrahierte mit Äther. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Filtration des Rohproduktes über Alox neutral (Eluierungsmittel Äther) und Umkristallisation aus Hexan/Äther erhielt man 8,7 g 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin, Schmelzpunkt 81-82 °C.

10

Beispiel 64

20 In Analogie zu Beispiel 63 wurde durch Reaktion von [1-(4,4-Dimethyl-6-thiochromanyl)äthyl] triphenylphosphoniumbromid mit 4-(2-Morpholinoäthoxy)benzaldehyd in einer Wittig-Reaktion 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin hergestellt, Schmelzpunkt 86-88 °C (aus Äther/Hexan).

25

Beispiel 65

30 In Analogie zu Beispiel 63 wurde durch Reaktion von [1-(4,4-Dimethyl-6-thiochromanyl)äthyl] triphenylphosphoniumbromid-1,1-dioxid mit 4-(2-Dimethylaminoäthoxy)benzaldehyd in einer Wittig-Reaktion 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin-1,1-dioxid hergestellt, Schmelzpunkt 121-122 °C (aus Äther/Hexan).

35

Beispiel 66

40 In Analogie zu Beispiel 63 wurde durch Reaktion von [1-(4,4-Dimethyl-6-chromanyl)äthyl] triphenylphosphoniumbromid mit 4-(2-Dimethylaminoäthoxy)benzaldehyd in einer Wittig-Reaktion 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin als farbloses Öl hergestellt.

45

Beispiel 67

50 2,5 ml Methyljodid wurden in 30 ml Äther gelöst und unter leichtem Rückfluss zu einer Suspension von 972 mg Magnesiumspänen in 15 ml Äther zugetropft. Nachdem alles Magnesium gelöst war, wurde eine Lösung von 6,2 g 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-formyl-chinoxalin in 15 ml Äther unter leichter Kühlung tropfenweise zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde unter Eiskühlung eine wässrige Lösung von Ammoniumchlorid zugetropft und anschliessend das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Extrakte wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester 1:1) weiter gereinigt und ergab 6 g eines gelben Öles.

55 Dieses Öl wurde in 300 ml Acetonitril gelöst und 11 g Triphenylphosphinhydrobromid zugegeben. Nach 16-stündigem Rühren wurde eingedampft, der Rückstand in 300 ml Aethanol/Wasser (8:2) gelöst und mehrfach mit Hexan extrahiert. Die wässrige Phase wurde eingedampft, in Methylenchlorid gelöst, erneut eingedampft, wieder mit Methylenchlorid aufgenommen, über Natrimumsulfat getrocknet und eingedampft.

- Man erhielt 12,4 g eines grünlichen, extrem hygroskopischen Phosphoniumsalzes als amorphes Pulver.
- 10.3 g dieses Phosphoniumsalzes wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78 °C mit 19 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei -78 °C wurde eine Lösung von 5,1 g 4-Formyl-benzoësäuremethylester in 30 ml Tetrahydrofuran dazugetropft. Man liess 5 auf Raumtemperatur kommen und rührte noch 2 Stunden.
- Nach Aufarbeitung in Analogie zu Beispiel 3 wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 4:1) gereinigt und aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt 3,6 g Methyl-p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalinyl)propenyl]benzoat in gelben Kristallen, Schmelzpunkt 91-93 °C.
- 10 600 mg dieses Esters wurden durch Reaktion mit einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxid in 25 ml Aethanol und 10 ml Wasser bei 50 °C während 4 Stunden in die freie Säure überführt. Man erhielt nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan 450 mg p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalinyl)-propenyl]benzoësäure in orangen Kristallen, Schmelzpunkt 203-205 °C.

15

Beispiel 68

- In Analogie zu Beispiel 43 wurde hergestellt:
- 20 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäure, Smp. >270 °C;  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-carboxamido)benzoësäure, Smp. >250 °C;  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäure, Smp. 261-262 °C; und  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäure, Smp. 249-251 °C.

25

Beispiel 69

- Unter Argonatmosphäre wurde aus 473 mg Magnesiumspänen und 1,73 ml Benzylchlorid in 30 ml Tetrahydrofuran nach Standardverfahren die Grignard-Verbindung hergestellt. Bei 0 °C gab man 2,12 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl-methylketon unverdünnt zu und liess 1 Stunde bei Raumtemperatur nachreagieren. Man hydrolysierte mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahierte mit Aether, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Das so gewonnene Rohprodukt wurde in 20 ml Toluol aufgenommen, mit 500 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei 75 °C gerüttelt. Dabei trat Dehydratisierung und Isomerisierung ein. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Petroläther). Umkristallisation aus Hexan ergab schliesslich 1,75 g 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-7-[(E)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1,5-benzodithiepin als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 76-77 °C.
- In analoger Weise wurde das 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-7-[(E)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1,5-benzodioxepin, Schmelzpunkt 45-48 °C, hergestellt.

40

Beispiel 70

- 45 Weitere Beispiele von Verbindungen der Formel I sind die folgenden:  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-[(E)- $\alpha$ -methyl-p-[2-(tetrahydro-4'H-1,4-thiazin-4'-yl)äthoxy]styryl]-2H-1-benzothiopyran-1,1-dioxid, Smp. 153-154 °C;  
 Methyl p-[(E)-2-(2-methyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat, Smp. 72-73 °C (Hexan);  
 p-[(E)-2-(2-Methyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 193-195 °C (AcOEt);  
 50 Aethyl p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzoxathiol-6-carboxamido)benzoat, Smp. 137-138 °C,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzoxathiol-5-carboxamido)benzoësäure, Smp. 284-286 °C;  
 Aethyl p-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoat, Smp. 143-144 °C;  
 2-[p-[(E)-3,4-(Isopropylidendioxy)- $\beta$ -methylstyryl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin, Smp. 54-56 °C;  
 6-[(E)-p-(3,3-Dimethylbutoxy)- $\alpha$ -methylstyryl]-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran, Smp. 116-55 117 °C;  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenol, Smp. 84-85 °C;  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenol-1,1-dioxid, Smp. 182 °C;  
 Methyl p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,2,3,4-tetramethyl-chinoxalin-6-yl)propenyl]benzoat, Smp. 90-93 °C;

- 5 p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,2,3,4-tetramethyl-chinoxalin-6-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 199-200 °C;  
 p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)propenyl]benzoësäure, Smp. 185-186 °C;  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoësäure, Smp. 281-283 °C;  
 Aethyl p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenylcarbonat, Smp. 113-114 °C;  
 Aethyl p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenylcarbonat-1,1-dioxid, Smp. 130 °C;  
 10 6-[(E)-p-Methoxy- $\alpha$ -methylstyryl]-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran, Smp. 99-100 °C  
 (Methanol);  
 p-(1,4-Benzodithiin-6-carboxamido)benzoësäure und deren Aethylester;  
 p-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalincarboxamido)benzoësäure und deren Aethylester;  
 p-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,2,3,4-tetramethyl-6-chinoxalincarboxamido)benzoësäure und deren Aethylester;  
 15 4-[2-[p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethylchinolin-6-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin;  
 4-[2-[p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethylchinolin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin;  
 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin;  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]phenol;  
 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-4-(2-morpholinoäthoxy)-6-chinolincarboxanilid;  
 20 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin;  
 p-[2-(3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure;  
 p-[1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinoliny]carbamoyl]benzoësäure;  
 p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-methoxy-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure;  
 1-Methyl-4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]piperazin.

25

Beispiel A

Hartgelatinekapseln können wie folgt hergestellt werden:

30

Bestandteile	mg/Kapsel
1. sprühgetrocknetes Pulver enthaltend 75% Verbindung I	200
2. Natriumdioctylsulfosuccinat	0,2
3. Natriumcarboxymethylcellulose	4,8
4. mikrokristalline Cellulose	88,0
5. Talk	8,0
6. Magnesiumstearat	1,0
Total	300

40

Das sprühgetrocknete Pulver, das auf dem Wirkstoff, Gelatine und mikrokristalliner Cellulose basiert und eine mittlere Korngrösse des Wirkstoffes von <1  $\mu$  aufweist (mittels Autokorrelationsspektroskopie gemessen), wird mit einer wässrigen Lösung von Natriumcarboxymethylcellulose und Natriumdioctylsulfosuccinat befeuchtet und geknetet. Die resultierende Masse wird granuliert, getrocknet und gesiebt, und das erhaltene Granulat mit mikrokristalliner Cellulose, Talk und Magnesiumstearat vermischt. Das Pulver wird in Kapseln der Grösse 0 abgefüllt.

50

Beispiel B

Tabletten können wie folgt hergestellt werden:

55

Bestandteile	mg/Tablette
1. Verbindung I als feingemahlenes Pulver	500
2. Milchzucker pulv.	100
3. Maisstärke weiss	60
4. Povidone K30	8
5. Maisstärke weiss	112
6. Talk	16
7. Magnesiumstearat	4
Total	800

Die feingemahlene Substanz wird mit Milchzucker und einem Teil der Maisstärke gemischt. Die Mischung wird mit einer wässrigen Lösung von Povidone K30 befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit der restlichen Maisstärke, Talk und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten geeigneter Grösse verpresst.

#### Beispiel C

Weichgelatinekapseln können wie folgt hergestellt werden:

Bestandteile	mg/Kapsel
1. Verbindung I	50
2. Triglycerid	450
Total	500

10 g Verbindung I werden unter Röhren, Inertbegasung und Lichtschutz in 90 g mittelketrigem Triglycerid gelöst. Diese Lösung wird als Kapselfüllmasse zu Weichgelatinekapseln à 50 mg Wirkstoff verarbeitet.

35

#### Beispiel D

Eine Lotion kann wie folgt hergestellt werden:

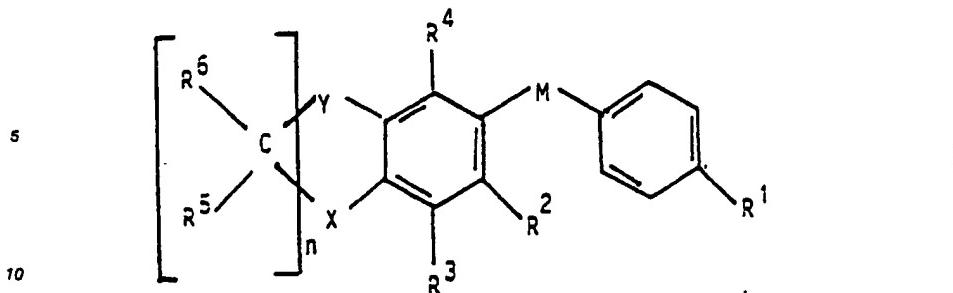
Bestandteile	
1. Verbindung I, feingemahlen	3,0 g
2. Carbopol 934	0,6 g
3. Natriumhydroxid	q.s. ad pH 6
4. Aethanol, 94%	50,0 g
5. entmineralisiertes Wasser	ad 100,0 g

50

Der Wirkstoff wird unter Lichtschutz in die Mischung Aethanol, 94%ig/Wasser eingearbeitet. Carbopol 934 wird bis zur vollständigen Gellierung eingerührt und der pH-Wert mit Natriumhydroxid eingestellt.

#### **55 Ansprüche**

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl oder eine Gruppe -CHO, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -COR<sup>7</sup>, oder OR<sup>13</sup>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder Halogen; R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl; R<sup>7</sup> Hydroxy, nieder-Alkoxy oder NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl; X und Y >CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup>; R<sup>10</sup> und R<sup>18</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Acyl; M -C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-, -CONH-, oder -NH-CO-; R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>15</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl, R<sup>13</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl, das durch Amino, mono- oder di-Alkylamino, Morpholino, Thiamorpholino oder Piperazino substituiert sein kann, oder nieder-Alkoxy carbonyl; und n 1, 2, 3 oder 4 bedeuten; wobei mindestens eines der Symbole X und Y ein Heteroatom beinhaltet und wobei in 1, 3 oder 4 ist, wenn X ein Heteroatom beinhaltet, Y >C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und R<sup>1</sup> nieder-Alkyl oder eine Gruppe -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup> oder -COR<sup>7</sup> darstellt, und Salze von Verbindungen der Formel I in denen R<sup>1</sup> eine Carboxygruppe darstellt.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, wobei R<sup>13</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl, das durch Amino, mono- oder di-Alkylamino, Morpholino, Thiamorpholino oder Piperazino substituiert sein kann, darstellt und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei M -C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)- darstellt.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei M -CONH- darstellt.

5. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-4, wobei Y -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup> ist.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 1-5, wobei X und Y -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup> sind.

7. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-6, wobei X und Y -S- sind.

8. Die Verbindungen gemäss Anspruch 5,

p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure-äthylester,

Aethyl p-[2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoat,

p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure,

Aethyl-p-[2-(3',4'-dihydro-4',4'-dimethyl-2'H-1-benzothiopyran-7'-yl)propenyl]benzoat-1',1'-dioxid,

p-[2-(3',4'-Dihydro-4',4'-dimethyl-2'H-1-benzothiopyran-7'-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid,

Methyl p-[(E)-2-(2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoat,

Aethyl p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolinyl)propenyl]benzoat,

p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolinyl)propenyl]benzoësäure,

p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,

p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-2H-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,

p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,

p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,

p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid,

p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäure,

p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester,

3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran,

3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran 1,1-dioxid,

3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzopyran,

3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)chinolin,

6-[(E)-p-Methoxy- $\alpha$ -methylstyryl]-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran.

9. Die Verbindungen gemäss Anspruch 6,

Aethyl p-[(E)-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)propenyl]benzoat,

p-[(E)-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)propenyl]benzoësäure

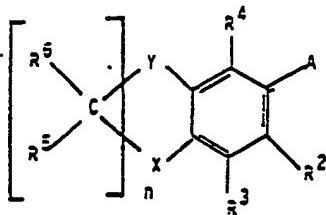
Aethyl p-[(E)-2-(1,4-benzodithian-6-yl)propenyl]benzoat,

p-[(E)-2-(1,4-Benzodithian-6-yl)propenyl]benzoësäure, p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,

- p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-
- 5 1,1,5,5-tetraoxid,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäuremethylester,  
 p-[(E)-2-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathiiin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,
- 10 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl)propenyl]-  
 benzoësäuremethylester,  
 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenoxyäthylcarbonat,
- 15 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenol,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäuremethylester,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,5-dimethyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäuremethylester,  
 N,N-Dimethyl-2-[p-[(E)-2-(3,4-dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthylamin,  
 p-[(E)-2-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathiiin-7-yl)propenyl]benzoësäure,
- 20 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,5-dimethyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäure,  
 Methyl p-[(E)-2-(2,2-dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat,
- 25 4-[2-[p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 2,2-Dimethyl-5-[(E)-ä-methylstyryl]-1,3-benzodithiol,  
 p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)prophynyl]phenylcarbonat,  
 p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenol,  
 p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoësäure,
- 30 Methyl p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalinyl)propenyl]benzoat,  
 p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalinyl)propenyl]benzoësäure,  
 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-7-[(E)-ä-methylstyryl]-2H-1,5-benzodithiepin,  
 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-7-[(E)-ä-methylstyryl]-2H-1,5-benzodioxepin,  
 Methyl p-[(E)-2-(2-methyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat,
- 35 p-[(E)-2-(2-Methyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoësäure,  
 Methyl p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,2,3,4-tetramethyl-chinoxalin-6-yl)propenyl]benzoat,  
 p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoësäure.
10. Die Verbindungen gemäss Anspruch 3,
- 40 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,
- 45 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-1',1'-  
 dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1-benzazepin-7-yl)propenyl]benzoësäuremethylester,
- 50 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-  
 dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-  
 dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,
- 55 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,5,5-trimethyl-2H-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,

- p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure;  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,5,5-trimethyl-2H-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-[(E)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1-benzopyran,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran,  
 5 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran-1,1-dioxid,  
 1,2,3,4-Tetrahydrofuran-1,4,4-trimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)chinolin,  
 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,  
 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin-  
 10 1,1-dioxid,  
 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-[(E)- $\alpha$ -methyl-p-[2-(tetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)äthoxy]styryl]-2H-1-  
 benzothiopyran-1,1-dioxid,  
 6-[(E)-p-(3,3-Dimethylbutoxy)- $\alpha$ -methylstyryl]-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran,  
 15 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-thiobenzoypran-6-yl)propenyl]phenol,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-thiobenzopyran-6-yl)propenyl]phenol-1,1-dioxid,  
 Aethyl p-[(E)-2-(2,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenylcarbonat,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenylmethylearbonat-1,1-dioxid.  
 11. Die Verbindungen gemäss Anspruch 5,  
 20 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäure,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-carboxamido)benzoësäure,  
 25 Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoat,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoësäure,  
 Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoat 1,1-dioxid,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoësäure-1,1-dioxid,  
 Aethyl p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolincarboxamido)benzoat,  
 30 p-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolin-carboxamido)benzoësäure  
 Aethyl p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-7-chinolincarboxamido)benzoat,  
 p-(1-Decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-7-chinolincarboxamido)benzoësäure,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäure.  
 12. Die Verbindungen gemäss Anspruch 6,  
 35 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 Aethyl p-(1,4-Benzodioxan-6-carboxamido)benzoat,  
 p-(1,4-Benzodioxan-6-carboxamido)benzoësäure,  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäure.  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäure,  
 40 Aethyl p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzoxathiol-5-carboxamido)benzoat,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzoxathiol-5-carboxamido)benzoësäure,  
 Aethyl p-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoat,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoësäure,  
 Aethyl p-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoat,  
 45 2-[p-[(E)-3,4-(Isopropylidendoxy)- $\beta$ -methylstyryl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoësäure.  
 13. Die Verbindungen gemäss Anspruch 4,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 50 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester-1,1-dioxid,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäure.  
 14. p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure und deren  
 nieder-Alkylester.  
 55 15. p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester.  
 16. Die Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-15 zur Verwendung als Heilmittel.  
 17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

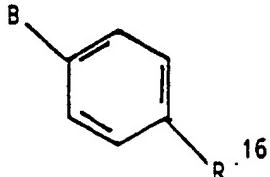
5



II

10 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15

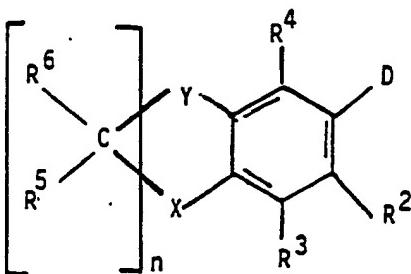


III

20

umsetzt, wobei entweder  
 A einen der Reste  $-\text{CH}(\text{R}^{11})\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Z}^-$  oder  $-\text{CH}(\text{R}^{11})\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$  und B einen Rest  $\text{R}^{12}\text{-CO-}$  darstellt; oder  
 A einen Rest  $\text{R}^{11}\text{-CO}$  und B einen der Reste  $-\text{CH}(\text{R}^{12})\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Z}^-$ , oder  $-\text{CH}(\text{R}^{12})\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$  darstellt; Q Aryl;  
 25 Z $^-$  das Anion einer organischen oder anorganischen Säure; Alk eine niedere Alkylgruppe; und  $\text{R}^{16}$  einen  
 Rest  $\text{R}^1$  mit Ausnahme der Formyl-, Carboxyl-, Hydroxy- und Hydroxymethylgruppe darstellt; oder  
 b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

30

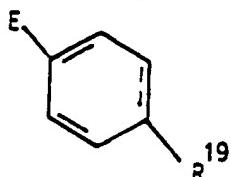


IV

35

40 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

45

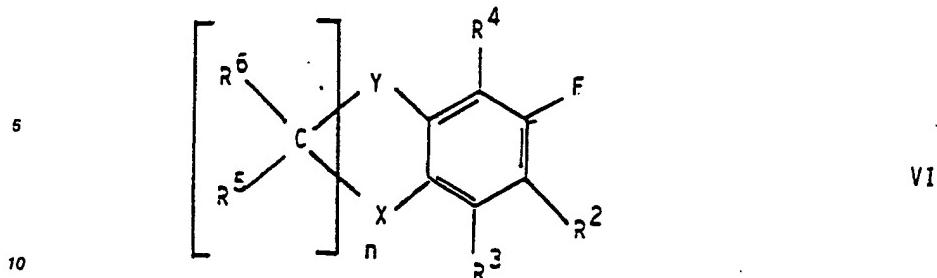


V

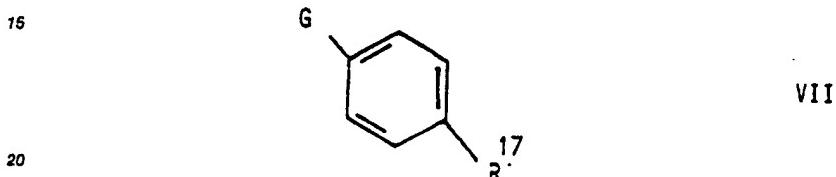
50 umsetzt,

wobei entweder D eine Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und E eine Aminogruppe bedeutet, oder D eine Aminogruppe und E eine Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und R19 einen Rest  $\text{R}^1$  mit Ausnahme der Carboxyl-, Hydroxymethyl- und Hydroxy-gruppe bedeutet  
 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

55



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt und das Reaktionsprodukt dehydratisiert;

wobei entweder F einen Rest -CH(R<sup>11</sup>)MgHal und G einen Rest R<sup>12</sup>-C(O)-; oder F einen Rest R<sup>12</sup>-C(O)- und G einen Rest -CHC(R<sup>12</sup>)MgHal; Hal Halogen und R<sup>17</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl oder -OR<sup>13</sup>; darstellt; und wobei die übrigen Symbole in den Formeln II-VII die früher angegebene Bedeutung haben;

worauf man in dem erhaltenen Reaktionsprodukt der Formel I erwünschtenfalls den Rest R<sup>1</sup> funktionell abwandelt und/oder das Schwefelatom in einer Verbindung I, in der X und/oder Y -S- ist, zu einer Sulfoxyl- oder Sulfonylgruppe oxidiert.

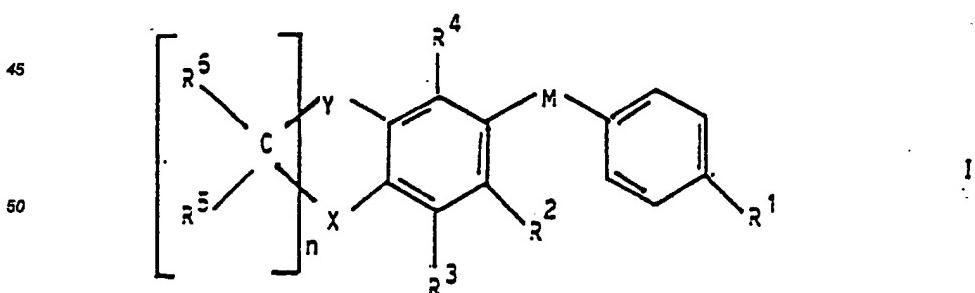
30 18. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 und pharmazeutisch anwendbare Salze solcher Verbindungen, die eine Carboxylgruppe enthalten.

19. Pharmazeutische Präparate, in Dosiseinheitsform, enthaltend 5 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 und pharmazeutisch anwendbare Salze solcher Verbindungen, die eine Carboxylgruppe enthalten.

35 20. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 und pharmazeutisch anwendbare Salze solcher Verbindungen, die eine Carboxylgruppe enthalten, als Wirkstoffe bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Neoplasien, Dermatosen und Altershaut.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : GR, ES

40 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



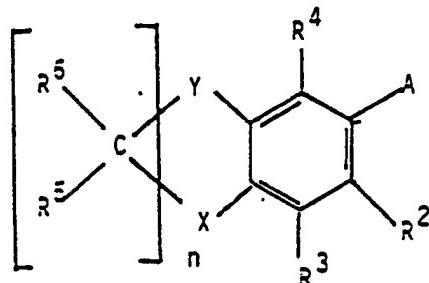
55 worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl oder eine Gruppe -CHO, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -COR<sup>7</sup>, oder OR<sup>13</sup>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder Halogen; R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl; R<sup>7</sup> Hydroxy, nieder-Alkoxy oder NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl; X und Y >CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-O-, -S-,

- >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup>; R<sup>10</sup> und R<sup>18</sup> Wasserstoff, niedrig-Alkyl oder Acyl; M -C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-, -CONH-, oder -NH-CO-; R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> Wasserstoff oder niedrig-Alkyl, R<sup>13</sup> Wasserstoff, niedrig-Alkyl, das durch Amino, mono- oder di-Alkylamino, Morphilino, Thiamorpholino oder Piperazino substituiert sein kann, oder niedrig-Alkoxy carbonyl; und n 1, 2, 3 oder 4 bedeuten; wobei mindestens eines der Symbole X und Y ein  
 5 Heteroatom beinhaltet und wobei n 1, 3 oder 4 ist, wenn X ein Heteroatom beinhaltet, Y >C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und R<sup>1</sup> niedrig-Alkyl oder eine Gruppe -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup> oder -COR<sup>7</sup> darstellt,  
 und Salze von Verbindungen der Formel I in denen R<sup>1</sup> eine Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

10

15

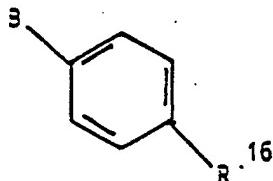
20



II

25

30



III

35

36

37

38

39

40

45

50

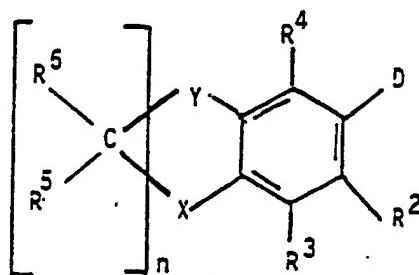
55

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

umsetzt, wobei entweder

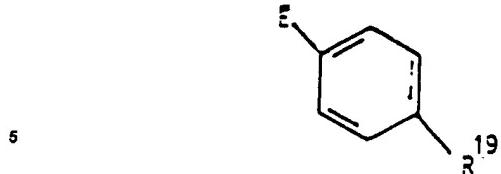
A einen der Reste -CH(R<sup>11</sup>)P<sup>+</sup>(Q)<sub>3</sub>Z<sup>-</sup> oder -CH(R<sup>11</sup>)P(O)(OAlk)<sub>2</sub> und B einen Rest R<sup>12</sup>-CO- darstellt; oder  
 A einen Rest R<sup>11</sup>-CO und B einen der Reste -CH(R<sup>12</sup>)P<sup>-(Q)<sub>3</sub>Z<sup>-</sup>, oder -CH(R<sup>12</sup>)P-(O)(OAlk)<sub>2</sub> darstellt; Q Aryl;  
 Z<sup>-</sup> das Anion einer organischen oder anorganischen Säure; Alk eine niedrige Alkylgruppe; und R<sup>16</sup> einen  
 Rest R<sup>1</sup> mit Ausnahme der Formyl-, Carboxyl-, Hydroxy- und Hydroxymethylgruppe darstellt; oder</sup>

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



IV

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



V

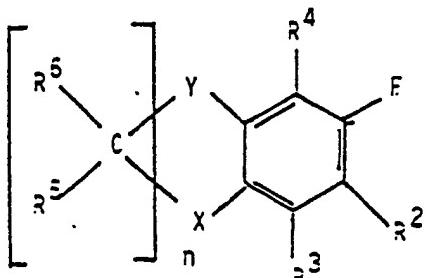
umsetzt,

- 10 wobei entweder D eine Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und E eine Aminogruppe bedeutet, oder D eine Aminogruppe und E eine Carboxylgruppe oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und R<sup>19</sup> einen Rest R<sup>1</sup> mit Ausnahme der Carboxyl-, Hydroxymethyl- und Hydroxy-gruppe bedeutet  
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

15

20

25

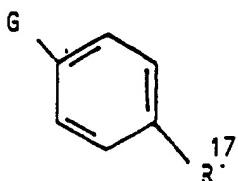


VI

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

35



VII

umsetzt und das Reaktionsprodukt dehydratisiert;

- 40 wobei entweder F einen Rest -CH(R<sup>11</sup>)MgHal und G einen Rest R<sup>12</sup>-C(O)-; oder F einen Rest R<sup>12</sup>-C(O)- und G einen Rest -CHC(R<sup>12</sup>)MgHal; Hal Halogen und R<sup>17</sup> Wasserstoff, nieder-Alkyl oder -OR<sup>13</sup>; darstellt; und wobei die übrigen Symbole in den Formeln II-VII die früher angegebene Bedeutung haben;
- worauf man in dem erhaltenen Reaktionsprodukt der Formel I erwünschentlich den Rest R<sup>1</sup> funktionell abwechselt und/oder das Schwefelatom in einer Verbindung I, in der X und/oder Y -S- ist, zu einer Sulfoxyl- oder Sulfonylgruppe oxidiert.

- 45 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei R<sup>13</sup> Wasserstoff oder nieder-Alkyl, das durch Amino, mono- oder di-Alkylamino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperazino substituiert sein kann, darstellt und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

- 50 3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei M -C-(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-darstellt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei M -CONH- darstellt.

5. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1-4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei Y -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup> ist.

- 55 6. Verfahren gemäß Anspruch 1-5, zur Herstellung von Verbindung der Formel I, wobei X und Y -O-, -S-, >SO, >SO<sub>2</sub> oder >NR<sup>18</sup> sind.

7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei X und Y -S- sind.

8. Verfahren gemäss Anspruch 5 zur Herstellung der Verbindungen,  
 p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure-äthylester,  
 Aethyl p-[2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoat,  
 p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 5 Aethyl-p-[2-(3',4'-dihydro-4',4'-dimethyl-2'H-1-benzothiopyran-7'-yl)propenyl]benzoat-1',1'-dioxid,  
 p-[2-(3',4'-Dihydro-4',4'-dimethyl-2'H-1-benzothiopyran-7'-yl)propenyl]benzoësäure 1',1'-dioxid,  
 Methyl p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoat,  
 Aethyl p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolinyl)propenyl]benzoat,  
 p-[2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolinyl)propenyl]benzoësäure,  
 10 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-2H-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäure-1',1'-dioxid,  
 15 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran 1,1-dioxid,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzopyran,  
 20 3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl-7-( $\alpha$ -methylstyryl)chinolin, 6-[*(E)*-p-Methoxy- $\alpha$ -methylstyryl]-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran.
9. Verfahren gemäss Anspruch 6 zur Herstellung der Verbindungen,  
 Aethyl p-[*(E)*-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)propenyl]benzoat,  
 p-[*(E)*-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)propenyl]benzoësäure,  
 25 Aethyl p-[*(E)*-2-(1,4-Benzodithian-6-yl)propenyl]benzoat,  
 p-[*(E)*-2-(1,4-Benzodithian-6-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[*(E)*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzoditiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 30 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(3',4'-Dihydro-3',3'-dimethyl-2'H-1,5-benzodithiepin-7'-yl)propenyl]benzoësäureäthylester-  
 1',1',5',5'-tetroxid,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3-methyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 35 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl)propenyl]-  
 benzoësäureäthylester,  
 4-[2-[*p*-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 40 4-[2-[*p*-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenyläthylcarbonat,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]phenol,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,5-dimethyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäureäthylester,  
 45 N,N-Dimethyl-2-[*p*-[*(E)*-2-(3,4-dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]phenoxy]äthylamin,  
 p-[*(E)*-2-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1,4-benzoxathien-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)propenyl]benzoësäure,  
 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-5-methyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäure,  
 50 p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-3,5-dimethyl-2H-1,5-benzothiazepin-8-yl)propenyl]benzoësäure,  
 Methyl p-[*(E)*-2-(2,2-dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat,  
 4-[2-[*p*-[*(E)*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 2,2-Dimethyl-5-[*(E)*- $\alpha$ -methylstyryl]-1,3-benzodithiol,  
 p-[*(E)*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)prophynyl]phenylcarbonat,  
 55 p-[*(E)*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]phenol,  
 p-[*(E)*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoësäure,  
 Methyl-p-[*(E)*-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalinyl)propenyl]benzoat,  
 p-[*(E)*-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-6-chinoxalinyl)propenyl]benzoësäure,

- 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-7-[(E)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1,5-benzodithiepin,  
 3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-7-[(E)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1,5-benzodioxepin,  
 Methyl p-[(E)-2-(2-methyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoat,  
 p-[(E)-2-(2-Methyl-1,3-benzodithiol-5-yl)propenyl]benzoesäure,  
 5 Methyl p-[(E)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,2,3,4-tetramethyl-chinoxalin-6-yl)propenyl]benzoat,  
 p-[(E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)propenyl]benzoesäure,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoesäure.
10. Verfahren gemäss Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen,  
 p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)propenyl]benzoesäure,  
 10 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 15 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoesäureäthylester-1',1'-dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1-benzazepin-7-yl)propenyl]benzoesäuremethylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure,  
 20 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure-1',1'-dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure-1',1'-dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-5,5-dimethyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure-1',1'-dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure,  
 25 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,5,5-trimethyl-2H-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäureäthylester,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,5,5-trimethyl-2H-1-benzothiepin-7-yl)propenyl]benzoesäure,  
 30 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-[(E)- $\alpha$ -methylstyryl]-2H-1-benzopyran,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)-2H-1-benzothiopyran-1,1-dioxid,  
 1,2,3,4-Tetrahydrofuran-1,4,4-trimethyl-6-( $\alpha$ -methylstyryl)chinolin,  
 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,  
 35 4-[2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]äthyl]morpholin,  
 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin-1,1-dioxid,  
 2-[p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,  
 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-[(E)- $\alpha$ -methyl-p-[2-(tetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)äthoxy]styryl]-2H-1-  
 40 benzothiopyran-1,1-dioxid,  
 6-[(E)-p-(3,3-Dimethylbutoxy)- $\alpha$ -methylstyryl]-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenol,  
 p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenol-1,1-dioxid,  
 Aethyl p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenylcarbonat,  
 45 Aethyl p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]phenylcarbonat-1,1-dioxid,  
 p-[(E)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-3,3-dimethyl-1-benzothiepin-7'-yl)propenyl]benzoesäureäthylester-1',1'-dioxid.
11. Verfahren gemäss Anspruch 5 zur Herstellung der Verbindungen,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoesäureäthylester,  
 50 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoesäureäthylester,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoesäure,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-carboxamido)benzoesäureäthylester,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-7-carboxamido)benzoesäure,  
 Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoat,  
 55 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoesäure,  
 Aethyl p-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoat 1,1-dioxid,  
 p-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-7-carboxamido)benzoesäure-1,1-dioxid,  
 Aethyl p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolincarboxamido)benzoat,

- 1 p-(1,2,3,4-Tetrahydro-1,4,4-trimethyl-7-chinolin-carboxamido)benzoësäure,  
 Aethyl p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-7-chinolin-carboxamido)benzoat,  
 p-(1-Decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-7-chinolin-carboxamido)benzoësäure,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-1-benzothiepin-8-carboxamido)benzoësäure.
- 5 12. Verfahren gemäss Anspruch 6 zur Herstellung der Verbindungen,  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 Aethyl-p-(1,4-Benzodioxan-6-carboxamido)benzoat,  
 p-(1,4-Benzodioxan-6-carboxamido)benzoësäure,  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäure,  
 10 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäure,  
 Aethyl p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzoxathiol-6-carboxamido)benzoat,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzoxathiol-6-carboxamido)benzoësäure,  
 Aethyl p-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoat,  
 15 2-[p-[(E)-3,4-(Isopropylidendioxy)- $\beta$ -methylstyryl]phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,  
 p-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamido)benzoësäure.
13. Verfahren gemäss Anspruch 4 zur Herstellung der Verbindungen,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 p-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester,  
 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäureäthylester-1,1-dioxid,  
 20 p-(2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzothiepin-7-carboxamido)benzoësäure.
14. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung der p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäure und deren nieder-Alkylester.  
 15. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung des p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-1,5-benzodithiepin-7-yl)propenyl]benzoësäureäthylesters.
- 25 16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung gemäss den Verfahrensvarianten a), b) und c) in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches bei Atmosphärendruck vornimmt.  
 17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein Salz einer solchen Verbindung, in der R<sup>1</sup> eine Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet,  
 30 dass man eine solche Verbindung mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine pharmazeutische Anwendungsform bringt.  
 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder Salze solcher Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> eine Carboxygruppe darstellt, als Wirkstoffe bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Neoplasien, Dermatosen und Altershaut.

35

40

45

50

55